

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија
Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија
5 ml подготвена перорална суспензија содржи 125 mg кларитромицин.

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензија
5 ml подготвена перорална суспензија содржи 250 mg кларитромицин.

За помошните состојки, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гранули за перорална суспензија.
Бели до беж гранули.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекоклар е индициран за употреба кај адолесценти и деца од 6 месеци до 12 години.

Лекоклар е индициран за третман на инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на кларитромицин.

Индикациите вклучуваат:

- Инфекции на долните респираторни патишта (пр. бронхитис, пневмонија) (видете дел 4.4 и 5.1 во однос на испитувањата на осетливост);
- Инфекции на горните респираторни патишта (пр. фарингитис, синуситис);
- Инфекции на кожата и поткожното ткиво (пр. фоликулитис, целулитис, еризипел) (видете дел 4.4 и 5.1 во однос на испитувањата на осетливост);
- Акутен отитис медиа.



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи (пр., националните препораки) за соодветна употреба на антибактериските агенси.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Деца на возраст под 12 години:

Спроведени се клинички испитувања со користење на кларитромицин гранули за перорална суспензија кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Поради тоа, децата на возраст под 12 години треба да употребуваат Лекоклар гранули за перорална суспензија.

Препорачани дози и режим на дозирање:

Вообичаеното времетраење на третманот изнесува 5 до 10 дена во зависност од патогенот и тежината на болеста. Препорачаната дневна доза на Лекоклар гранули за перорална суспензија кај деца е даден во следната табела и се базира на режим на дозирање од 7.5 mg/kg два пати на ден, до максимална доза од 500 mg два пати на ден. Припремената суспензија може да се зема со или без храна и може да се зема со млеко.

Лекоклар гранули за перорална суспензија 125 mg/5 ml

Тежина* (kg)	Возраст (години)	Дозирање (ml) два пати на ден
8-11 kg	1-2 години	2,5 ml
12-19 kg	3-6 години	5,0 ml
20-29 kg	7-9 години	7,5 ml
30-40 kg	10-12 години	10,0 ml

Лекоклар гранули за перорална суспензија 250 mg/5 ml

Тежина* (kg)	Возраст (години)	Дозирање (ml) два пати на ден
8-11 kg	1-2 години	1,25 ml
12-19 kg	3-6 години	2,5 ml
20-29 kg	7-9 години	3,75 ml
30-40 kg	10-12 години	5,0 ml

*Децата < 8 kg треба да се дозираат врз основа на нивната телесна тежина (приближно 7.5 mg/kg два пати на ден).

Ренални оштетувања

Кај деца со клиренс на креатинин помал од 30 ml/min/1.73 m², треба да се даде половина од препорачаната доза до 7,5 mg/kg на ден.

Дозирањето не треба да трае подолго од 14 дена кај овие пациенти

Припрема за употреба: видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации



Хиперсензитивност кон макролидни антибиотици или кон било која друга состојка на лекот (видете дел 6.1).

Истовремената администрација на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин е контраиндицирана, бидејќи може да резултира со ергот токсичност (видете дел (4.5).

Истовремената администрација на кларитромицин и перорален мидазолам е контраиндицирана (видете дел 4.5).

Истовремената администрација на кларитромицин и било кој од следните лекови е контраиндицирана: астемизол, цисаприд, терфенадин, пимозид и терфенадин, бидејќи може да резултира со продолжување на QT интервалот и појава на срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија и torsades de pointes (видете дел 4.5).

Кларитромицин не треба да се дава на пациенти со историја на продолжен QT интервал (конгенитален или документирано стекнат продолжен QT), или вентрикуларни срцеви аритмии, вклучувајќи Torsade de pointes (видете дел 4.4 и 4.5).

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин со тикагрелор или ранолазин.

Кларитромицин не треба да се употребува истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици), кои екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради зголемениот ризик од појава на миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза (видете дел 4.5).

Како и другите CYP3A4 јаки инхибитори, кларитромицин не треба да се употребува кај пациенти кои земаат колхицин (видете дел 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не треба да се дава кај пациенти кои имаат хипокалемија (ризик од продолжување на QT интервалот).

Кларитромицин не треба да го употребуваат пациенти со сериозна хепатална инсуфициенција во комбинација со бубрежни нарушувања.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кларитромицин треба да се дава на бремени жени само после внимателна проценка на односот корист/ризик, особено за време на првото тромесечје од бременоста (видете дел 4.6).

Потребна е претпазливост кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.2).



Кларитромицин главно се екскретира преку црниот дроб. Поради тоа функцијата на црниот дроб треба редовно да се контролира. Претпазливост е потребна и при администрација на кларитромицин кај пациенти со умерени до тешки бубрежни оштетувања.

Пријавени се случаи на фатални црнодробни нарушувања (видете дел 4.8). Кај некои од тие пациенти можно е претходно да постоело црнодробно заболување или да земале некои други хепатотоксични лекови. Пациентите треба да се советуваат да престанат со терапијата и да го контактираат својот лекар доколку забележат некои од следниве знаци и симптоми на црнодробно заболување: анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или доколку се појават абдоминални нарушувања.

При употреба на скоро сите антибиотици бил пријавен псевдомембранозен колитис, кој може да биде слаб до животено-загрозувачки. Исто така при употреба на скоро сите антибиотици, вклучително и макролиди биле пријавени случаи на појава на дијареа како резултат на присуство на *Clostridium difficile* (CDAD) која може да варира во поглед на сериозноста од слаба дијареа до фатален колитис. Терапијата со антибиотици доведува до промена на нормалната флора на колонот, што може да предизвика зголемен раст на *Clostridium difficile*. Поради тоа мора да се земе во предвид можна појава на CDAD кај сите пациенти кај кои дошло до појава на дијареа после употреба на антибиотици. Треба да се води внимателна медицинска историја на пациентите бидејќи CDAD може да се јави дури и после повеќе од два месеца од употребата на антибиотици. Ова треба да се земе во предвид кај пациенти кај кои се појавува тешка дијареа за време на лекувањето со кларитромицин или потоа. Во случај на појава на псевдомембранозен колитис терапијата со кларитромицин мора да се прекине независно од индикацијата. Неопходно е исто така да се прават микробиолошки испитувања во соодветни временски интервали. Треба да се избегнува употреба на лекови кои го инхибираат мотилитетот на желудникот.

Регистрирани се пост-маркетиншки пријави за токсичност на колхицин при истовремена употреба на кларитромицин и колхицин, посебно кај постарите лица, а некои од нив се јавиле и кај пациенти со ренална инсуфициенција. Пријавени се неколку смртни исходи кај вакви пациенти (видете дел 4.5). Истовремената администрација на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Претпазливост се советува во однос на истовремената администрација на кларитромицин и триазолобензодиазепини, како што е триазолам, и интравенски или оромукотозален мидазолам (видете дел 4.5).

Продолжување на QT интервалот



Продолжена кардијална реполаризација и QT интервал со можност за ризик од развивање на кардијална аритмија и torsade de pointes, биле забележани при третман со макролиди вклучувајќи го и кларитромицинот (видете дел 4.8). Поради тоа што овие состојби може да доведат до зголемен ризик од вентрикуларна аритмија (вклучувајќи и torsade de pointes), кларитромицин треба да се користи со претпазливост кај следниве пациенти:

- Пациенти со болест на коронарните садови, сериозна срцева инсуфициенција, нарушена спроводливост или клинички значајна брадикардија;
- Пациенти со електролитни нарушувања како што е хипомагнеземија. Кларитромицин не смее да се дава кај пациенти со хипокалемија (видете дел 4.3);
- Пациенти кои истовремено земаат други лекови кои делуваат на пролонгирање на QT интервалот (видете дел 4.5);
- Истовремена употреба на кларитромицин со астемизол, цисаприд, пимозид и терфенадин е контраиндицирана (видете дел 4.3);
- Кларитромицин не смее да се користи кај пациенти со конгенитални или стекнати QT пролонгирања или историја на вентрикуларна аритмија (видете дел 4.3).

Пневмонија

Со оглед на ургентноста на резистенцијата на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, важно е да се направи тест за осетливост кога кларитромицин е пропишан за лечење на друштвено стекната пневмонија. При пневмонија стекната во болнички услови кларитромицинот треба да се употребува во комбинација со дополнителни соодветни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со слаба до умерена сериозност

Овие инфекции се најчесто предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, кои може да бидат резистентни на макролиди. Поради ова, важно е да се направи тест на осетливост. Во случај кога не можат да се употребуваат бета-лактамски антибиотици (на пр. при алергија) како лек од прв избор може да се употреби некој друг антибиотик, пример клиндамицин. За сега, макролидите се употребуваат за терапија само на некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris и erysipelas и во ситуации каде терапија со пеницилин не смее да се употребува.

Во случај на сериозна акутна хиперсензитивна реакција, како што е анафилакса, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и DRESS, терапијата со кларитромицин треба веднаш да се прекине и ургентно да се иницира соодветен третман.



Кларитромицин треба да се користи со претпазливост кога се администрира истовремено со лекови кои го индуцираат цитохром CYP3A4 ензимот (видете дел 4.5).

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици)

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (видете дел 4.3). Претпазливост е потребна и при истовремена употреба на кларитромицин со други статини. Рабдомиолиза е пријавена кај пациенти кои земаат кларитромицин и статини. Пациентите треба да се мониторираат за знаци и симптоми на миопатија.

Во ситуации кога истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува администрација на најниски регистрирани дози. Треба да се размисли за употреба на статини кои не се зависни од метаболизмот на CYP3A метаболизмот (на пр. флувастатин) (видете дел 4.5).

Перорални хипогликемични лекови/инсулин

Истовремената употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични лекови (како што е сулфонилуреа) и/или инсулин може да резултира со значајна хипогликемија. Поради ова потребно е внимателно мониторирање на глукозата (видете дел 4.5).

Перорални антикоагуланти

Постои ризик од појава на сериозна хеморагија и значајно покачување на INR нивото и протромбинското време кога кларитромицинот се употребува истовремено со варфарин (видете дел 4.5). Поради ова INR и протромбинското време треба често да се мониторираат при истовремена употреба на кларитромицин и перорална антикоагулантна терапија.

Долготрајната употреба, како и другите антибиотици, резултира со колонизација со зголемен број на неосетливи бактерии и фунги. Ако дојде до развој на суперинфекции, треба да се започне со соодветна терапија.

Претпазливост е потребна во однос на можната вкрстена резистентност помеѓу кларитромицин и другите макролиди, како и со линкомицин и клиндамицин.

Важни информации за некои од состојките за лекот

Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларр лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Кај пациенти со дијабетес треба да се има во предвид дека лекот содржи 2,4 g сахароза во прав во 5 ml подготвена суспензија

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција



Употребата со следниве лекови е строго контраиндицирана поради можна појава од сериозни несакани дејства

Цисаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Кај пациенти кои употребувале истовремено кларитромицин и цисаприд забележано е зголемено ниво на цисаприд. Ова може да резултира со продолжување на QT интервалот и кардијална аритмија, вклучително и вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes. Слични ефекти се забележани и кај пациенти кои земаат кларитромицин и пимозид истовремено (видете дел 4.3).

Забележано е дека макролидите го менуваат метаболизмот на терфенадин што резултира со зголемено ниво на терфенадин кое понекогаш може да биде поврзано со кардијална аритмија како и продолжување на QT интервалот, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (видете дел 4.3). Во една студија со 14 здрави доброволци, истовремената употреба на кларитромицин и терфенадин резултирала со зголемување на серумското ниво на ацидниот метаболит на терфенадин за два до три пати и продолжување на QT интервалот, при што оваа појава не довела до било каков детектибилен ефект. Слични ефекти се забележани и при истовремена употреба на астемизол и други макролиди.

Ергот алкалоиди

Пост-маркетиншките пријави сугерираат дека истовремената употреба на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин била асоцирана со појава на акутна ергот токсичност, која се карактеризирала со вазоспазам и исхемија на екстремитетите или другите ткива, вклучувајќи го и централниот нервен систем. Истовремената администрација на кларитромицин и ергот алкалоиди е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Перорален мидазолам

Кога мидазолам бил администриран истовремено со кларитромицин таблети (500 mg два пати на ден), вредностите на AUC за мидазолам биле зголемени за 7 пати по перорална администрација на мидазолам. Истовремената администрација на перорален мидазолам и кларитромицин е контраиндицирана.

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици)

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (видете дел 4.3) бидејќи овие статини екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 и истовремениот третман со кларитромицин ги зголемува нивните плазматски концентрации, со што се зголемува
ризикот од миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза. Пријави за рабдомиолиза се регистрирани за пациенти кои истовремено земале



кларитромицин со овие статини. Ако третманот со кларитромицин не може да се избегне, терапијата со ловастатин или симвастатин мора да се прекине во текот на третманот.

Потребна е претпазливост кога кларитромицин се препишува со статини. Во ситуациите кога истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, препорачливо е да се препише најниската регистрирана доза на статин. Употребата на статини кои не се зависни од CYP3A4 метаболизмот (пр. флувастатин) може да даојде во предвид. Пациентите треба да се мониторираат за знаци и симптоми на миоопатија.

Ефекти на другите лекови врз кларитромициноот

Лековите кои се индуктори на CYP3A4 (на пр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарион), може да го индуцираат метаболизмот на кларитромицин. Ова може да резултира со суб-терапевтски нивоа на кларитромицин и намалена ефикасност. Кога кларитромициноот е јасно индициран може да биде неопходно зголемување на дозата на кларитромицин и да мониторирање на неговата ефикасност и безбедност. Понатамошното следење на плазматските нивоа на CYP 3A4 индукторите може да биде неопходно, бидејќи тоа може да се зголеми поради инхибицијата на CYP3A4 од страна на кларитромицин (видете ги релевантните податоци за тоа како да се употребуваат CYP3A4 индукторите).

При истовремена администрација на рифабутин и кларитромицин се зголемуваат односно намалуваат, соодветно, плазматските концентрации на овие два лека, проследено со зголемен ризик од увеитис.

За следниве лекови е познато или се претпоставува дека влијаат на концентрацијата на кларитромицин во крвта, при што можно е да биде потребно прилагодување на дозата или пак да се примени алтернативен третман.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Лековите кои се јаки индуктори на цитохром P450 системот како што се ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин, и рифапентин може да го забрзаат метаболизмот на кларитромицин и со ова да го намалат плазматското ниво на кларитромицин, а да го зголемат плазматското ниво на 14-OH –кларитромицин, метаболит кој е исто така микробиолошки активен. Бидејќи микробиолошките активности на кларитромицин и 14-OH-кларитромицин се разликуваат кај различни бактерии, посакуваниот терапевтски ефект на кларитромициноот може да се наруши при истовремена употреба на кларитромицин и ензимски индуктори.

Етравирин



Експозицијата на кларитромицин била намалена од етравирин; но сепак концентрациите на активниот метаболит, 14-ОН-кларитромицин биле зголемени. Бидејќи 14-ОН-кларитромицин има намалена активност кон *Mycobacterium avium* комплекс (MAC), вкупната активност кон овој патоген може да биде изменета, поради што при третман на MAC треба да се размисли за некоја алтернатива на кларитромицинот.

Флуконазол

Истовремената употреба на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пати дневно кај 21 здрави доброволци предизвикува зголемување на C_{min} на кларитромицин и AUC од 33% и 18% соодветно. Steady-state концентрациите на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин не биле значајно променети при истовремена употреба со флуконазол. Не е неопходно прилагодување на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Ритонавир (200 mg на секои 8 часа) покажува тенденција за инхибиција на метаболизмот на кларитромицин (500 mg на секои 12 часа) со зголемување на C_{max}, C_{min} и AUC од 31, 182 и 77% соодветно, кога се употребува заедно со ритонавир. Создавањето на активен 14-ОН хидроксид метаболит било скоро целосно инхибирано. Поради големата терапевска ширина на кларитромицин, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална ренална функција. Меѓутоа, кај пациентите со ренални оштетувања, дозата треба адекватно да се прилагоди и тоа: кај пациенти со клиренс креатинин од 30 до 60 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. За пациентите со клиренс креатинин од < 30 ml/min дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%. Дози на кларитромицин поголеми од 1 g не треба да се администрираат истовремено со ритонавир.

За слично прилагодување на дозата треба да се размисли и кај пациенти со намалена бубрежна функција кога ритонавирот се употребува за подобрување на фармакокинетиката заедно со други HIV протеаза инхибитори вклучително и атазанавир и саквинавир (видете го делот подолу, двојни интеракции помеѓу лековите).

Дејство на кларитромицин врз други лекови

CYP3A- базирани интеракции

Истовремената употреба на кларитромицин, познат инхибитор на CYP3A и некој друг лек кој примарно се метаболизира преку CYP3A може да резултира со зголемување на концентрацијата на лекот што може да го зголеми или да го продолжи терапевтскиот ефект, како и несаканите ефекти на тој лек.

Затоа, кларитромицин треба внимателно да се користи во време на лекување со други лекови кои се субстрати на CYP3A4, особено за CYP3A



субстратот има тесни безбедносни маргини (пр. карбамазепин) и/или супстратот екстензивно се метаболизира преку овие ензими.

Може да биде потребно прилагодување на дозата и кога е можно мониторирање на серумските концентрации на лековите кои се метаболизираат со CYP3A кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин.

Познато е или се претпоставува дека следните лекови или групи на лекови се метаболизираат со истите CYP3A изоензими: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цисаприд, циклоспорин, дизопирамид, ергот алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, орални антикоагуланти (пр. варфарин, видете дел 4.4), атипични антипсихотици (пр. кветиапин), пимозид, квинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сирилимус, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но оваа листа не е конечна. Лекови кои предизвикуваат интеракции со слични механизми во кои се вклучени други изоензими од цитохром P450 системот, се и фенитоин, теофилин и валпроат.

Антиаритмици

Случаи на torsades de pointes се забележани кај пациенти кадешто кларитромицин се давал истовремено со квинидин и дизопирамид. При истовремена употреба на кларитромицин со овие лекови треба внимателно да се следи ЕКГ-от за евентуална појава на продолжен QT интервал. Серумското ниво на квинидин или дизопирамид треба да се мониторира во текот на терапијата со кларитромицин.

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на хипогликемија при истовремена употреба на кларитромицин и дизопирамид. Поради ова потребно е мониторирање на нивото на глукоза во крвта за време на истовремена администрација на кларитромицин и дисопирамид.

Перорални хипогликемични лекови/инсулин

При истовремена употреба со одредени хипогликемични лекови како што се натеглинид и репаглинид може да настане инхибиција на CYP3A ензими од страна на кларитромицинот и да дојде до појава на хипогликемија. Поради ова потребно е внимателно мониторирање на глукозата.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на секои 8 часа) бил даван во комбинација со омепразол (40 mg дневно) кај здрави возрасни доброволци. Steady-state плазматските концентрации на омепразол биле зголемени (C_{max} , AUC₀₋₂₄ и $t_{1/2}$ зголемени за 30%, 89%, односно 34%) при истовремена администрација на кларитромицин. Средните вредности на 24-часовниот гастричен pH изнесувале 5,2 кога омепразолот се администрирал сам и 5,7 кога омепразолот се администрирал истовремено со кларитромицин.



Силденафил, тадалафил и варденафил

Сите овие фосфодиестеразни инхибитори се метаболизираат, барем делумно, преку CYP3A и CYP3A и може да биде инхибиран со истовремена употреба на кларитромицин. Истовремената употреба на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил резултирала со зголемена фосфодиестеразна инхибиторна експозиција. При истовремена употреба на овие лекови со кларитромицин, може да се јави потреба од намалување на дозите на овие лекови.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите од клиничките студии укажуваат дека употребата на кларитромицин кај пациенти кои примаат теофилин и карбамазепин е поврзана со умерено но статистички значајно ($p \leq 0.05$) зголемување на серумското ниво на теофилин и карбамазепин. Може да се јави потреба од прилагодување на дозата.

Толтеродин

Примарниот начин на метаболизирање на толтеродин е преку 2D6 изоформата на P450 (CYP2D6). Кај популацијата со отсуство на CYP2D6, идентификуван начин на метаболизирање е преку CYP3A. Кај оваа популација, инхибицијата на CYP3A резултира со значајно зголемување на серумските концентрации на толтеродин. Редуцирање на дозите на толтеродин може да биде неопходно во присуство на CYP3A инхибитори, како што се кларитромицин кај популацијата на CYP2D6 спори метаболизери.

Триазолобензодиазепини (на пр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам се дава истовремено со таблети кларитромицин (250 mg два пати на ден), AUC на мидазолам се зголемува за 2,7 пати по интравенозна примена на мидазолам. Ако интравенозниот мидазолам се дава истовремено со кларитромицин, пациентот треба внимателно да се следи за да се овозможи прилагодување на дозата. Ослободувањето на лекот мидазолам преку оромукозен пат, кој може да ја бај-пасира пресистемската елиминација на лекот, може да резултира со послична интеракција со онаа регистрирана по интравенски мидазолам отколку со оралната администрација. Истите мерки треба да се превземат за други бензодиазепини кои се метаболизираат преку CYP3A4, вклучувајќи ги триазолам и алпразолам. За бензодиазепините чија елиминација не зависи од CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам) не постои веројатност за клинички значајна интеракција со кларитромицин.

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракции помеѓу лековите и ефектите врз централниот нервен систем (на пр. поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува



следење на пациентите за евентуално зголемување на фармаколошките ефекти на CNS.

Интеракции со други лекови

Колхицин

Колхицин е субстрат за CYP3A и на ефлуксниот транспортер P-гликопротеинот (Pgp). Познато е дека кларитромицин и другите макролиди го инхибираат CYP3A и P-гликопротеинот. Кога кларитромицин и колхицин се администрираат заедно, инхибицијата на Pgp и/или CYP3A4 од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена експозицијата на колхицин (видете дел 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Дигоксинот претставува супстрат за ефлуксниот транспортер P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицинот го инхибира P-гликопротеинот. Кога кларитромицин и дигоксин се администрираат заедно, инхибицијата на Pgp од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена експозиција на дигоксин. Зголемени серумски концентрации дигоксин кај пациенти кои примале кларитромицин и дигоксин истовремено се регистрирани во пост-маркетиншкото следење. Некои пациенти манифестирале клинички знаци конзистентни со токсичност на дигоксин, вклучувајќи потенцијално фатални аритмии. Потребен е внимателен мониторинг на плазматското ниво на дигоксин кај пациенти кои истовремено земаат кларитромицин и дигоксин.

Зидовудин

Истовремена перорална администрација на кларитромицин таблети и зидовудин кај возрасни пациенти инфицирани со ХИВ резултирала со намалување на активната терапевтска концентрација на зидовудин.

Бидејќи кларитромицинот интерферира со апсорпцијата на истовремено администрираниот зидовудин, оваа интеракција може да се избегне со прилагодување на дозите на кларитромицинот и зидовудинот така да има интервал од 4 часа помеѓу администрацијата на двата лека. Не е забележана таква реакција кај HIV-инфицирани деца кои земаат истовремено суспензија на кларитромицин и зидовудин или дидеоксинозин. Не се очекува појава на оваа интеракција при давање на кларитромицин преку интравенозна инфузија.

Фенитоин и валпроат

Постојат спонтани или публикувани извештаи за интеракциите на CYP3A инхибиторите, вклучувајќи и интеракции помеѓу кларитромицинот и други лекови кои не се метаболизираат со CYP3A (на пр. фенитоин и валпроат). При истовремена употреба на овие лекови со кларитромицин се препорачува одредување на нивното ниво во серумот. Забележано е зголемување на нивото во серумот.



Двојни интеракции помеѓу лековите

Атазанавир

Забележани се двојни интеракции помеѓу кларитромицинот и атазанавирот кои се супстрати и инхибитори на CYP3A. Истовремена употреба на кларитромицин (500 mg два пати дневно) и атазанавир (400 mg еднаш дневно) резултирала со двојно зголемување на експозицијата на кларитромицин и 70% намалување на експозицијата на 14-OH-кларитромицин, со 28% зголемување на AUC на атазанавир. Поради широкиот терапевтски индекс на кларитромицинот, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална ренална функција. Кај пациенти со умерена ренална функција (креатинин клиренс од 30-60 ml/min), дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. За пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75% со користење на соодветна формулација на кларитромицин. Дози на кларитромицин поголеми од 1000 mg на ден не треба да се земаат истовремено со протеаза инхибитори.

Блокатори на калциумови канали

Претпазливост е потребна при истовремена употреба на кларитромицин и блокатори на калциумовите канали кои се метаболизираат со CYP3A4 (пр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради ризик од појава на хипотензија. Плазматските концентрации на кларитромицин како и на калциум антагонистите може да се зголемат како резултат на интеракција. Кај пациенти кои истовремено употребуваат кларитромицин и верапамил забележана е појава на хипотензија, брадиаритмија и лактозна ацидоза.

Итраконазол

И кларитромицин и итраконазол се супстрати и инхибитори на CYP3A, што води до двојна интеракција. Кларитромицин може да го зголеми плазматското ниво на итраконазол, додека итраконазолот може да го зголеми плазматското ниво на кларитромицин. Пациентите кои земаат итраконазол и кларитромицин истовремено, треба внимателно да се следат за знаци или симптоми на зголемен или продолжен фармаколошки ефект.

Саквинавир

И кларитромицин и саквинавир се супстрати и инхибитори на CYP3A и постои евиденција за двојна интеракција. Истовремена употреба на кларитромицин (500 mg два пати дневно) и саквинавир (меки желатински капсули, 1200 mg три пати дневно) кај 12 здрави доброволци резултирала со steady-state AUC и C_{max} вредности на саквинавир кои биле за 177% и 187% повисоки од оние кои биле добиени при употреба само на саквинавир. Вредностите за AUC и C_{max} на кларитромицинот биле за 40% повисоки од оние кои биле добиени при употреба само на кларитромицин. Не е потребно прилагодување на дозата кога дозата лека се



администрираат за краток период во испитуваните дози/формулации. Можно е резултатите добиени од испитувањата за интеракциите помеѓу лековите вршени со меки желатински капсули да не се репрезентативни за ефектите кои се јавуваат при употреба на тврди желатински капсули на саквинавир. Исто така можно е резултатите добиени од испитувањата за интеракциите помеѓу лековите изведени само со саквинавир да не се репрезентативни за ефектите кои се јавуваат при истовремена терапија на саквинавир и ритонавир. Кога саквинавир се администрира истовремено со ритонавир, треба да се внимава на потенцијалните ефекти на ритонавир врз кларитромицин (видете дел 4.5: Ритонавир).

Пациентите кои земаат орални контрацептиви треба да се предупредат дека ако се јави дијареа, повраќање или пробојни крварења постои можност за неефикасност на контрацепцијата.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Безбедноста на кларитромицин во текот на бременоста не е утврдена. Врз основа на варијабилните резултати добиени од испитувањата кај глупци, стаорци, зајаци и мајмуни, можноста од несакани ефекти на ембрионалниот развој на може да се исклучат. Поради тоа, употребата на кларитромицин во текот на бременоста не се советува без претходна внимателна процена на односот ризик/корист.

Доење

Безбедноста на кларитромицин во текот на доењето не е утврдена. Кларитромицинот се екскретираат во мајчиното млеко.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Нема достапни податоци за влијанието на кларитромицин врз способноста за возење или ракување со машини. Потенцијалот за замаеност, вртоглавица, конфузија и дезориентација кои може да се јават со овој лек треба да се има во предвид пред пациентот да вози или да ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

а) Преглед на безбедносниот профил

Најчести несакани дејства поврзани со терапија со кларитромицин кај возрасни и кај деца се: абдоминални болки, дијареа, гадење, повраќање и промена на вкусот. Овие несакани дејства најчесто се со умерен интензитет и се конзистентни со безбедносниот профил на макролидите. (видете дел б од делот 4.8).



Не постои значајна разлика во инциденцата на гастроинтестинални несакани дејства за време на клиничките студии изведени кај популација на пациенти со и или без претходно постоечка микобактериска инфекција.

б) Сумарен табеларен приказ на несаканите дејства

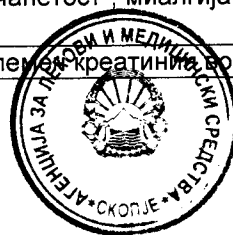
Во следнава табела се прикажани несаканите дејства забележани во клиничките студии и од пост-маркетиншкото искуство со кларитромицин таблети со брзо ослободување, гранули за перорална суспензија, прашок за раствор за инјектирање, таблети со продолжено ослободување и таблети со модифицирано ослободување.

Реакциите за кои постои и мала веројатноста дека се поврзани со употребата на кларитромицин се прикажани според систем орган класа и фреквенцијата на јавување според следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и непозната фреквенција (несакани дејства забележани од пост-маркетиншкото искуство, а честота не може да се одреди од достапните податоци). Во рамките на секоја група со различна зачестеност несаканите дејства се дадени по редослед на опаѓање на нивната сериозност.

Систем Орган Класа	Многу чести ($\geq 1/10$),	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Непозната честота (не можат да се утврдат од достапните податоци)
Инфекции и инфестации			целулитис ¹ кандидијаза, гастроентеритис ² , инфекција ³ , вагинална инфекција.	псеудомембранозен колитис, еризипела
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			леукопенија, неутропенија ⁴ , тромбоцитемија ³ , еозинофилија ⁴	агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			анафилактична реакција ¹ , хиперсензитивност	анафилактична реакција, ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			анорексија, намален апетит	
Психијатриски нарушувања		Инсомнија	Анксиозност, нервоза ³	психотични нарушувања, конфузија ⁵ , деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинација, абнормални



				соништа, манија
Нарушувања на нервниот систем		дигеузија, главоболка, нарушен вкус	губење на свеста ¹ , дискинезија ¹ , замаеност, сомноленција ⁶ , тремор	конвулзии, агеузија, паросмија, аносмија, парестезии
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт			вертиго, нарушувања на слухот, тинитус	глувост
Срцеви нарушувања			срцев застој ¹ , атријална фибрилација ¹ , продолжен QT во ЕКГ, екстрасистоли ¹ , палпитации	torsades de pointes, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација,
Васкуларни нарушувања		вазодилатација ¹		Хеморагија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			астма ¹ , епистакса ³ , белодробна емболија ¹	
Гастроинтестинални нарушувања		дијареа, повраќање, диспепсија, мачнина, абдоминална болка	езофагитис ¹ , гастроезофагеална рефлуксна болест ² , гастритис, прокталгија ² , стоматитис, глозитис, абдоминална дистензија ⁴ , опстипација, сува уста, подригнување, флатуленција	акутен панкреатитис, промена на бојата на јазикот, промена на бојата на забите
Хепато-билијарни нарушувања		Промени во хепаталните функционални тестови	Холестаза ⁴ , зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемена гама-глутамилтрансфераза ⁴	хепатална инсуфициенција, хепатоцелуларна жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		раш, хиперхидроза	Булозен дерматитис ¹ , пруритус, уртикарија, макулопапуларен раш	Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, исип од лекови поврзано со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), акни
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			мускулни спазми ³ , мускулоскелетна вкочанетост ¹ , миалгија	Рабдомиолиза ² , миопатија
Ренални и уринарни			зголемен креатинин во урината	ренална



нарушувања			крвта ¹ , зголемена уреа во крвта ¹	инсуфициенција, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	флебитис на местото на инјектирање ¹	болка на местото на инјектирање ¹ , воспаление на местото на инјектирање ¹	Малаксаност ⁴ , пирексија ³ , астенија, градна болка ⁴ , морници ⁴ , замор ⁴	
Испитувања			Абнормален однос албумин-глобулин ¹ , зголемена алкална фосфатаза во крвта ⁴ , зголемена лактатна дехидрогеназа во крвта	зголемен INR, продолжено протромбинско време, абнормална боја на урината.

¹ Несакани дејства пријавени само за прашокот за раствор за инјектирање

² Несакани дејства пријавени само за таблетите со продолжено ослободување

³ Несакани дејства пријавени само за гранули за перорална суспензија

⁴ Несакани дејства пријавени само за таблетите со брзо ослободување

^{5,6} видете дел "ц"

*Бидејќи овие реакции се пријавени спонтано од страна на популација со непозната големина, не е секогаш возможно да се одреди соодветно нивната фреквенција или да се воспостави причинско-последична врска со изложеноста на лекот. Изложеноста на пациентот се проценува дека е поголема од 1 билион дена лекување со кларитромицин.

ц) Опис на селектирани несакани дејства

Флебитис на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање, воспаление на местото на инјектирање се специфични за интравенската формулација на кларитромицин.

Кај некои извештаи на рабдомиолиза, кларитромицин бил даден заедно со статини, фибрати, колхицин или алопуринол (видете дел 4.3 и 4.4).

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракции помеѓу лековите и појава на ефекти на ЦНС (на пример поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува постојан мониторинг поради можна појава на зголемени ЦНС фармаколошки ефекти (видете дел 4.5).

Постојат ретки пријави за присуство на кларитромицин таблети со продолжено ослободување во столицата, а повеќето од нив се регистрирани кај пациенти со анатомски (вклучувајќи илеостомија или колоностомија) или функционални гастроинтестинални нарушувања со скратено време на гастроинтестинална пасажа. Иако повеќето пријави, остатоците од таблетите се јавиле во контекст на дијареа. Препорачливо е пациентите кои ќе абележат остатоци од таблети во столицата и ако



немаат подобрување во клиничката состојба да се префрлат на друга формулација на кларитромицин (пр. суспензија) или друг антибиотик.

Посебна популација: несакани дејства кај имунокомпромитирачки пациенти (виде дел "е").

д) Педијатриска популација

Клинички студии биле изведени со кларитромицин педијатриска суспензија кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Поради тоа деца под 12 годишна возраст треба да употребуваат кларитромицин суспензија.

Честотата, типот и сериозноста на несаканите дејства кај децата е иста како онаа кај возрасни.

е) Други посебни популации

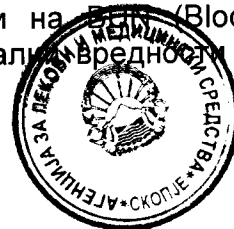
Имунокомпромитирачки пациенти

Кај болни од сида или други имунокомпромитирачки пациенти третирани со високи дози на кларитромицин подолг период за лечење на микобактериски инфекции, често е тешко да се направи разлика помеѓу несаканите дејства како резултат на употреба на кларитромицин и самите симптоми на HIV заболувањето и другите пропратни заболувања.

Кај возрасни пациенти, најчести пријавени несакани дејства од страна на пациенти третирани со вкупна дневна доза од 1000 mg и 2000 mg на кларитромицин се: гадење, повраќање, лош вкус во устата, абдоминална болка, дијареа, исип, подуеност, главоболка, опстипација, проблеми со слухот, зголемување на Серумската Глутаминска Оксалооцетна Трансаминаза (SGOT) и Серумската Глутаминска Пируват Трансаминаза (SGPT). Дополнителни ниско-фреквентни ефекти се: диспнеја, инсомнија и сува уста. Инциденцата на несакани дејства била споредлива кај пациенти кои примаат 1000 mg на кларитромицин и 2000 mg на кларитромицин, но забележано е дека кај пациенти кои примаат вкупна дневна доза од 4000 mg на кларитромицин инциденцата на несакани дејства е 3-4 пати поголема.

Кај овие имунокомпромитирани пациенти, евалуацијата на лабораториските резултати била направена со анализа на оние вредности кои се надвор од границите на сериозно абнормално ниво (на пример: екстремно висока или екстремно ниска граница) за специфицираниот тест.

На база на овие критериуми, околу 2% до 3% од оние пациенти кои примиле 1000 mg или 2000 mg на кларитромицин дневно имале сериозно абнормално зголемено ниво на SGOT и SGPT и абнормално ниски леукоцити и тромбоцити. Кај низок процент на пациенти од овие дозажни групи дошло до појава на зголемени вредности на БУН (Blood Urea Nitrogen). Малку зголемена инциденца на абнормални вредности за сите



параметри, освен за леукоцитите била забележана кај пациенти кои примиле 4000 mg дневно кларитромицин.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца и до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија (електронски или преку соодветен формулар за пријавување на несакани дејства на лекови).

4.9 Предозирање

Пријавите индицираат дека ингестијата на голема количина кларитромицин може да резултира со гастроинтестинални симптоми. Кај пациент со историја на биполарни нарушувања во анамнезата, кој земал 8 g кларитромицин било забележано промена на менталната состојба, параноидно однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Несаканите дејства кои го придружуваат предозирањето треба да се третираат со гастрична лаважа и општи супортивни мерки. Како и со другите макролиди, плазматските концентрации на кларитромицин не се очекува значајно да се намалат со хемодијализа или перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамија

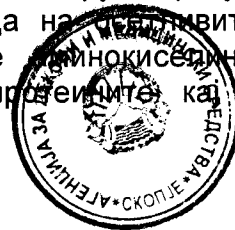
Општи својства

Фармакотерапевтска група: Антимикробни лекови за системска употреба, макролиди

АТС код: J01FA09

Механизам на дејство

Кларитромицин е антибиотик кој припаѓа на групата макролидни антибиотици. Своето антибактериско дејство го остварува преку селективно врзувањето за 50s рибозомалната субединица на чувствителните бактерии превенирајќи транслокација на активираниот пероксидазен ензим. Тој ја инхибира синтезата на интрацелуларните протеини кај осетливите бактерии.



14-хидрокс метаболитот на кларитромицин, метаболен продукт на матичната молекула, исто така има антибактериска активност. Метаболитот е помалку активен отколку матишното соединение за повеќето организми, вклучувајќи ги соевите на микобактериум. Исклучок е *Haemophilus influenzae* каде 14-хидрокс метаболитот е за два пати поактивен од матичното соединение.

Кларитромицин е исто така бактерициден и во однос на повеќе бактериски соеви.

Кларитромицин е обично активен во однос на следните микроорганизми *In vitro*:

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (methicillin-осетливи); *Streptococcus pyogenes* (Група А beta-haemolytic streptococci); *alpha-haemolytic streptococci* (viridans група); *Streptococcus* (*Diplococcus*) *pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грам-негативни бактерии: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Микоплазма: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Анаероби: *Bacteroides fragilis* осетлив на макролиди; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus* species; *Peptostreptococcus* species; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин исто така манифестира бактерицидна активност во однос на повеќе бактериски соеви. Овие организми вклучуваат *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter* species.

Пресечни точки

Следните пресечни точки се утврдени од старна на EUCAST (Европска комисија за тестирање на антимикробна осетливост)

Пресечни точки (MIC, mg/L)		
Микроорганизам	Осетливост ($\leq$)	Резистентност ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L



<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0.25 mg/L ¹	0.5 mg/L

¹ Пресечните точки се базираат на епидемиолошките пресечни вредности (ECOFFs), кои ги разликуваат изолатите од природен тип во однос на оние со намалена осетливост.
 "IE" укажува дека нема доволно податоци дека специесот претставува добра цел за терапија со лекот.

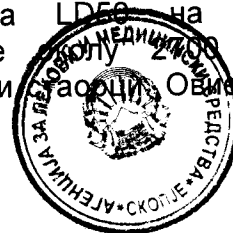
5.2 Фармакокинетика

После перорална администрација, кларитромицин добро и брзо се апсорбира преку гастро-интестиналниот тракт. Микробиолошки активен 14(R)-hydroxyclearithromycin се формира со метаболизмот при првиот премин. Кларитромицин може да се дава независно од земањето на храна, бидејќи храната не влијае на опсегот на биорасположивоста. Храната само лесно го одложува почетокот на апсорпцијата на кларитромицин и создавањето на 14-хидрокси метаболитот. Иако фармакокинетиката на кларитромицин не е линеарна, steady-state состојба се постигнува во рамките на 2 дена од дозирањето. 14-хидроксикларитромицин е главен уринарен метаболит и тој изнесува 10-15% од дозата. Најголемиот дел од преостанатата доза се елиминира преку фецесот, главно преку жолчката. 5-10% од мтичната супстанција се елиминир преку фецесот.

Кларитромицин постигнува ткивни концентрации кои се неколку пати повисоки од нивото на циркулирачкиот лек. Зголемено ниво на кларитромицин е најдено како во тонзиларното, така и во белодробното ткиво. Кларитромицин пенетрира во течноста на средното уво во концентрации повисоки од серумските. Кларитромицин во терапевски концентрации околу 80% се врзува за плазматските протеини.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Вредностите за LD50 за кларитромицин суспензија, администрирана кај глвци на возраст од 3 дена изнесувала 1290 mg/kg за машките и 1230 mg/kg за женските. Вредностите за LD50 за кларитромицин кај стаорци на возраст од 3 дена изнесувале 1330 mg/kg за машките и 1270 mg/kg за женските. За компарација, вредностите за LD50 на перорално администрираниот кларитромицин изнесувале околу 2000 mg/kg за стаорци. Овие резултати за возрасни глвци и околу 3000 mg/kg за возрасни стаорци.



се конзистентни со другите антибиотици од групите на пеницилини, цефлоспорини и макролиди, кај кои вредностите за LD50 генерално биле пониски кај јувенилните животни во однос на оние кај возрасните.

Како кај глувците, така и кај стаорците, телесната тежина била намалена или било супримирано зголемувањето на телесната тежина, пропратено со промени во цицањето и депресија на спонтаните движења во првите неколку дена по администрацијата на лекот. Некроскопијата на животните кои егзитирале открила темно-зрвеникави бели дробови кај глувците и кај околу 25% од стаорците; кај стаорците кои биле третирани со 2197 mg/kg или повеќе кларитромицин суспензија исто така била регистрирана црвеникаво-црна супстанција во цревата, веројатно поради крварењето. Смртта кај ови животни се смета дека настапила поради супресијата на цицањето или крварења од цревата. Кај стаорци пред прекинување на доењето (на возраст д 5 дена) е администрирана кларитромицин суспензија во тек на две недели во дози од 0, 15, 55 и 200 mg/kg/ден. Животните од групата која примала 200 mg/kg/ден имале намалување во телесната тежина, намалени просечни вредности на хемоглобин и хематокрит, и зголемена просечна релативна тежина на бубрезите во споредба со животните од контролната група. Кај животните од групата која ја примала највисоката доза регистрирано е и минимална до блага мултифокална вакуоларна дегенерација на интрахепаталниот епителиелен жолчен пат и зголемена инциденца на нефротски лезии. Вредностите за дозата која немала токсичен ефект во оваа студија изнесувале 55 mg/kg/ден.

Спроведена е орална токсиколошка студија во која на недоносени стаорци им била администрирана суспензија на кларитромицин (гранули за суспензија) во тек на 6 недели во дневни дози од 0, 15, 50 и 150 mg/kg/ден. Не е регистриран егзитус, а единствен регистриран клинички знак била прекумерната саливација кај некои од животните од групата која ја примала највисоката доза од 1 до 2 часа по администрацијата во текот на последните 3 недели од третманот. Стаорците од групата која примала доза од mg/kg имале помала просечна телесна тежина во текот на првите три недели, а било регистрирано и намалување на вредностите на просечните серумски албумини зголемување на просечната релативна тежина на хепарот во споредба со контролната група. Не се регистрирани микроскопски хистопатолошки промени поврзани со третманот. Дозата од 150 mg/kg/ден продуцирала лесна токсичност кај третираните стаорци, а како доа која немала токсичен ефект е утврдена дозата од 50 mg/kg/ден.

Јувенилни, beagle кучиња, на возраст од 3 недели биле третирани орално секојдневно во тек на 4 недели со 0, 30, 100 или 300 mg/kg кларитромицин, проследено со 4 неделен период на опоравок. Не е регистриран егзитус и не се регистрирани промени во општата состојба кај животните, Некроскопијата не покажала абнормалности. Хистолошките испитувања со светлосна микроскопија покажале масна депозиција на централните и периферните



хепатоцити и клеточна инфилтрација на порталните арее и зголемување на хепатоцелуларните масни капки со електронска микроскопија кај групата животни која примала 300 mg/kg. Токсичните дози кај јувенилните кучиња се смета дека се поголеми од 300 mg/kg/ден, а дека дозата без токсиче ефект изнесува 100 mg/kg.

Фертилитет, репродукција и тератогеност

Фертилитетните и репродукциони студии покажале дека дневните дози од 150-160 mg/kg/ден кај машки и женски стаорци не предизвикале несакани ефекти на еструс циклусот, фертилитетот и бројот на новородени. Во две тератогени студии кај Wistar (p.o.) и Spargue-Dawley (p.o. и i.v.) стаорци, една студија на Ново-зеландски бели зајаци и една студија кај *synotolagus* мајмуни не е покажана тератогеност на кларитромицин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

Микро-гранули: полксамер 188, повидон К-30, хипромелоза, макрогол 6000, титаниум диоксид, кополимер на етил акрилат и метакрилатна киселина (1:1) (Eudragit L30D-55), триетилцитрат, глицерол моностеарат, полисорбат 80.

Гранули: сахароза во прав, малтодекстрин, калиум сорбат во прав, колоидна безводна силика, ксантан гума, арома во прав "овошен пунч", титаниум диоксид.

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

Микро-гранули: полксамер 188, повидон К-30, хипромелоза, макрогол 6000, титаниум диоксид, кополимер на етил акрилат и метакрилатна киселина (1:1) (Eudragit L30D-55), триетилцитрат, глицерол моностеарат, полисорбат 80.

Гранули: сахароза во прав, малтодекстрин, калиум сорбат во прав, колоидна безводна силика, ксантан гума, арома во прав "овошен пунч", титаниум диоксид.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години – за готов производ (гранули за перорална суспензија).

14 дена – за подготвена перорална суспензија.

6.4 Начин на чување

Гранули за перорална суспензија - Да се чува на температура до 25°C.

Подготвена перорална суспензија - Да се чува на температура до 25°C.



6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Лекоклар гранули за перорална суспензија 125 mg/5 ml

Кутија со безбојно HDPE шише кое содржи 41 g гранули за 60 ml перорална суспензија (потребна вода за подготовка на суспензијата: 35,4 ml), полипропиленски затворац на навој со безбедносен систем на затворање за деца и полипропиленска одмерна лажичка.

Лекоклар гранули за перорална суспензија 250 mg/5 ml

Кутија со безбојно HDPE шише кое содржи 41 g гранули за 60 ml перорална суспензија (потребна вода за подготовка на суспензијата: 34,2 ml), полипропиленски затворац на навој со безбедносен систем на затворање за деца и полипропиленска одмерна лажичка.

6.6 Упатство за употреба/пакување

Начин на администрација:

Пред администрација гранулитите треба да се реконституираат со вода. За администрација после реконституција треба да се користи полипропиленска одмерна лажичка.

Употребата на суспензијата може да даде горчлив вкус ако подолго време се задржи во устата. Ова може да се избегне на тој начин што ќе се земе некоја храна или напиток веднаш после употреба на суспензијата.

Кларитромицин може да се администрира независно од внесот на храна. Храната не влијае врз биорасположивоста на лекот. Таа само делумно ја успорува брзината на апсорпција на кларитромицин.

Подготовка на суспензијата:

Се додава 2/3 од потребната количина на зовриена и оладена вода во шишето со гранули за перорална суспензија и се меша добро додека да се добие хомогена суспензија. Се дополнува со вода до ознаката на етикетата. Пред секоја употреба, шишето добро да се протресе.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија:

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензија:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

13.11.2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2017 година.

