

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Лекоклар филм-обложени таблети 500 mg

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 500 mg кларитромицин.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бели, овални, конвексни филм-обложени таблети со разделна линија на двете страни.

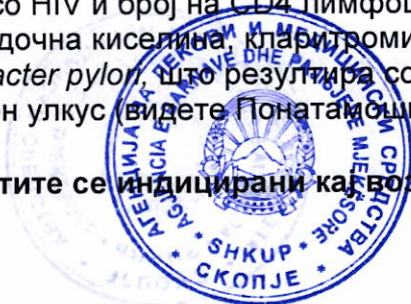
## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. Терапевтски индикации

Лекоклар е наменет за третман на инфекции предизвикани од бактерии чувствителни на кларитромицин, како што се:

- инфекции на горните респираторни патишта (пр. фарингитис, синуситис);
- инфекции на долните респираторни патишта (пр. бронхитис, пневмонија) (видете дел 4.4 и 5.1 во врска со испитување на сензитивноста);
- инфекции на кожата и меките ткива (пр. фоликулитис, целулитис, ерисипелас) (видете дел 4.4 и 5.1 во врска со испитувањата на сензитивноста);
- раширени или локализирани микобактериски инфекции со *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализирани инфекции со *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;
- превенција на проширени инфекции со *Mycobacterium avium* комплекс кај пациенти инфицирани со HIV и број на CD4 лимфоцити  $\leq 100/\text{mm}^3$ ;
- при супресија на желудочна киселина, кларитромицин се користи за ерадикација на *Helicobacter pylori*, што резултира со намалена појава на рецидиви на дуоденален улкус (видете Понатамошни информации подолу).

Кларитромицин таблетите се индицирани кај возрасни и адолесценти над 12 години.



Антимикробните агенси треба да се избираат врз база на официјалните препораки за третманот.

Како и со другите антибиотици, пред пропишување на Лекоклар се препорачува да се земат предвид препораките од водичите за преваленца на локална резистентност и поврзаната медицинска практика во врска со пропишувањето на антибиотици.

Понатамошни информации: *H. pylori* е цврсто поврзана со појава на пептичен улкус. 90 до 100% од пациентите со дуоденален улкус се инфицирани со оваа бактерија. Ерадикацијата на *H. pylori* сигнификантно ја намалува стапката на појава на рецидиви на дуоденален улкус, а со тоа ја намалува и потребата за анти-секреторна терапија на одржување.

Во контролирана двојно слепа студија, пациентите со дуоденален улкус, инфицирани со *H. pylori* примале кларитромицин 500 mg три пати дневно во времетраење од 14 дена со омепразол 40 mg дневно, 28 дена.

Кларитромицин се користи и во други режими за ерадикација на *H. pylori*. Овие режими вклучуваат: кларитромицин плус тинидазол и омепразол; кларитромицин плус тетрациклин, бизмут субсалицилат и ранитидин.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Возрасни

Вообичаената препорачана доза на лекот кај возрасни изнесува една таблета од 250 mg два пати дневно. Кај посериозни инфекции, дозата може да се зголеми до 500 mg два пати дневно. Вообичаеното времетраење на терапијата е 6 до 14 дена.

### Деца под 12 години

Употребата на кларитромицин таблети кај деца под 12 години не е испитувана. Спроведени се клинички истражувања кај деца од 6 месеци до 12 години за употреба на кларитромицин педијатриска суспензија. Следствено на ова, деца под 12 години треба да користат само кларитромицин педијатриска суспензија (гранули за перорална суспензија).

### Деца над 12 години

Исто како и за возрасни.

Кај пациенти со бубрежно оштетување (креатинин клиренс < 30 ml/min), дозата треба да се преполови, односно 250 mg еднаш дневно или 250 mg два пати дневно кај посериозни инфекции. Терапијата кај овие пациенти не смее да трае подолго од 14 дена.



#### *Дозирање кај пациенти со микобактериски инфекции*

Препорачаната доза за возрасни со микобактериски инфекции е 500 mg два пати дневно. Третман на проширена инфекција со *Mycobacterium avium* complex (MAC) кај пациенти со AIDS треба да трае сè додека не се покаже клинички бенефит од терапијата. Кларитромицин треба да се користи заедно со други антимикуробни агенси.

Третманот на други нетуберкулозни микобактериски инфекции треба да трае според препораките на лекарот.

*Дозирање за MAC профилакса* – препорачаната доза за возрасни е 500 mg два пати дневно.

#### *Ерадикација на Helicobacter pylori*

Тројна терапија (7 дена):

- 500 mg Лекоклар два пати дневно, заедно со 1.000 mg амоксицилин два пати дневно и инхибитор на протонска пумпа (во препорачаната дневна доза\*), во времетраење од 7 дена.

Тројна терапија (7 дена):

- 500 mg Лекоклар два пати дневно, заедно со инхибитор на протонска пумпа (во препорачаната дневна доза\*) и 400 mg метронидазол два пати дневно во времетраење од 7 дена.

Тројна терапија (7-10 дена):

- 500 mg Лекоклар два пати дневно, заедно со 1000 mg амоксицилин два пати дневно и 20 mg омепразол еднаш дневно во времетраење од 7-10 дена.

\*погледнете ги индивидуалните податоци/SPC околу препораките за дозата за ерадикација на *H. pylori*.

### **4.3 Контраиндикации**

Кларитромицин е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност на кларитромицин, на други макролидни антибиотици, или на некоја од помошните состојки на лекот (видете дел 6.1).

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин и ергот алкалоиди (пр. ерготамин и дихидроерготамин), поради можна појава од ергот токсичност (видете дел 4.5).

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин и било кој од следните лекови: цисаприд, астемизол, домперидон, пимозид и терфенадин. Ова може да резултира со продолжување на QT интервалот и



појава на срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија и torsades de pointes (видете дел 4.4 и 4.5).

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин со тикагелор или ранолазин.

Кларитромицин не треба да се дава кај пациенти со историја на продолжен QT интервал (конгенитален или документиран стекнат продолжен QT интервал) или вентрикуларна кардијална аритмија, вклучително и torsades de pointes (видете дел 4.4. и 4.5).

Кларитромицин не треба да се употребува истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици), кои екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради зголемен ризик од појава на миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза (видете дел 4.4).

Кларитромицин не треба да се дава кај пациенти со електролитни нарушувања (хипокалемија или хипомагнезија, поради ризик од продолжување на QT интервалот).

Кларитромицин не треба да се употребува кај пациенти со сериозни црнодробни нарушувања во комбинација со бубрежни нарушувања.

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

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

Истовремена употреба на кларитромицин и ломитапид е контраиндицирана (видете дел 4.5).

#### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

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

Кларитромицин главно се метаболизира преку црниот дроб. Претпазливост е потребна при администрација кај пациенти со оштетена хепатална функција. Претпазливост е потребна и при администрација на кларитромицин кај пациенти со умерено или тешко ренално нарушување.

Хепатална дисфункција, која вклучува покачени ензими на црниот дроб, хепатоцелуларен и/или холестатски хепатит, со или без жолтица биле пријавени при употреба на кларитромицин. Овие хепатални нарушувања можат да бидат сериозни и најчесто се реверзибилни. Во некои случаи



било забележано хепатално оштетување со фатален исход, најчесто поврзано со сериозна постоечка болест и/или придружни лекови. Пациентите треба да се советуваат веднаш да престанат со терапијата доколку забележат некои од следниве знаци и симптоми на хепатитис, како: анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или доколку се појават абдоминални нарушувања.

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, како: анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или доколку се појават абдоминални нарушувања.

Псеудомембранозен колитис бил пријавен при употреба на скоро сите антибиотици вклучително и макролиди, кој може да варира во поглед на сериозноста од слаб до опасен по живот. Исто така, при употреба на скоро сите антибиотици, вклучително и кларитромицин 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 месеци од употребата на антибиотици. Поради тоа, прекин на третманот со кларитромицин треба да се земе предвид независно од индикацијата. Неопходно е да се направи микробиолошко тестирање и да се започне со соодветна терапија. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката треба да се избегнуваат.

#### Колхицин

Податоци од пост-маркетиншките испитувања покажале токсичност на колхицин при истовремена употреба на кларитромицин и колхицин, особено кај постари пациенти, која понекогаш се јавила кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај некои од овие пациенти била забележана смрт (видете дел 4.5). Истовремена употреба на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Претпазливост е потребна и при истовремена употреба на кларитромицин со триазолобензодиазепини, како што се триазолам и интравенски или оромукозален мидазолам (видете дел 4.5).



### Кардиоваскуларни настани

При третман со макролидни антибиотици, вклучувајќи го и кларитромицин, забележано е пролонгирање на QT интервалот, кое ги рефлектира ефектите на кардијална реполаризација и го зголемува ризикот од развивање на срцева аритмија и torsades de pointes (видете дел 4.8). Поради зголемен ризик од пролонгирање на QT интервалот и вентрикуларни аритмии (вклучително и torsades de pointes), употребата на кларитромицин е контраиндицирана кај: пациенти кои употребуваат астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; пациенти кои имаат хипокалемија; пациенти со историја на пролонгирање на QT интервалот или вентрикуларна кардијална аритмија (видете дел 4.3).

Дополнително, кларитромицин треба да се употребува со посебно внимание кај:

- пациенти со болест на коронарните артериски садови, сериозна срцева инсуфициенција, нарушена спроводливост или клинички значајна брадикардија;
- пациенти кои истовремено земаат други лекови кои делуваат на продолжување на QT интервалот.

Спроведените епидемиолошки студии за ризикот од несакани кардиоваскуларни настани при употребата на макролиди имаат покажано варијабилни резултати. Некои опсервациони студии имаат идентификувано редок, краткотраен ризик од аритмија, миокарден инфаркт и кардиоваскуларен mortalitet поврзан со макролидите, вклучително и кларитромицин. При пропишување на кларитромицин, овие сознанија треба да се споредат со бенефитите од третманот.

### Пневмонија

Со оглед на појавата на резистенција на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, важно е да се направи тест за осетливост кога кларитромицин е препишан за лечење на друштвено стекната пневмонија. При пневмонија стекната во болнички услови, кларитромицин 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, на пример клиндамицин. Засега, 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 применува.



Во случај на сериозни акутни хиперсензитивни реакции, како што се анафилакса, сериозни кутани несакани реакции (SCAR) (на пр. акутни генерализирани егзантематозни пустулози (AGEP), Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и исип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), терапијата со кларитромицин треба веднаш да се прекине и итно да се иницира соодветен третман.

Кларитромицин треба внимателно да се користи кај пациенти кои се на терапија со CYP3A4 индуктори (видете дел 4.5).

#### HMG-CoA редуктаза инхибитори

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 појава на знаци и симптоми на миопатија. Во ситуации кога истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува пропишување на најниските регистрирани дози на статин. Треба да се размисли за употреба на статини кои не се зависни од CYP3A метаболизмот (на пр. флувастатин) (видете дел 4.5).

#### Перорални хипогликемични лекови/инсулин

Истовремената употреба на кларитромицин и орални хипогликемични лекови (како што е сулфонилуреа) и/или инсулин може да резултира со значајна хипогликемија. Поради ова, потребно е внимателно мониторирање на нивоата на глукоза во крвта (видете дел 4.5).

#### Перорални антикоагуланси

Постои ризик од појава на сериозна хеморагија и значајно покачување на INR (International Normalised Ratio) 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.

Внимателност е потребна кога кларитромицин се администрира заедно со антикоагуланси со директно перорално дејство како што се дабигатран, ривароксабан и аликсабан, особено кај пациенти со висок ризик од крварење (видете дел 4.5).

Терапијата со антимицробни лекови, како кларитромицин, за лекување на *H. pylori* може да е селективна за организми резистентни на лекови.



Долготрајната употреба може, како и со другите антибиотици, да резултира со колонизација со зголемен број на неосетливи бактерии и габи. Ако се појави суперинфекција, треба да се воведат соодветна терапија.

Може да се јави вкрстена резистентност помеѓу кларитромицин и други макролиди, како и со линкомицин и клиндамицин.

#### **Важни информации за некои од состојките за лекот**

Лекот содржи лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не смеат да го употребуваат овој лек.

#### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

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

##### Цисаприд, пимозид, астемизол, домперидон и терфенадин

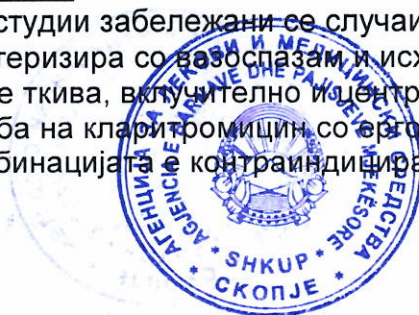
Кај пациенти кои истовремено употребуваат кларитромицин и цисаприд забележано е зголемено ниво на цисаприд. Ова може да резултира со продолжување на QT интервалот и кардијална аритмија, вклучително и вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes. Слични ефекти се забележани и кај пациенти кои истовремено земаат кларитромицин и пимозид (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 ефектот од оваа појава не можел клинички да се детектира. Слични ефекти се забележани и при истовремена употреба на астемизол и други макролиди.

##### Ерготамин/дихидроерготамин

Во пост-маркетиншките студии забележани се случаи на акутна ергот токсичност која се карактеризира со вазоспазам и исхемија на екстремитетите и другите ткива, вклучително и централниот нервен систем, при истовремена употреба на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин.. Комбинацијата е контраиндицирана (видете дел 4.3).

##### Перорален мидазолам



При истовремена употреба на кларитромицин (500 mg два пати дневно) и перорален мидазолам, AUC на мидазолам бил зголемен за 7 пати по перорална администрација на мидазолам. Истовремена употреба на кларитромицин и перорален мидазолам е контраиндицирана (видете дел 4.3).

#### HMG-CoA Редуктаза Инхибитори (статици)

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (видете дел 4.3). Овие статини во голема мера се метаболизираат од страна на CYP3A4 и истовремениот третман со кларитромицин ја зголемува нивната плазма концентрација, со што се зголемува ризикот од миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза. Извештаи за појава на рабдомиолиза се добиени кај пациенти кои употребуваат истовремено кларитромицин со овие статини. Доколку третманот со кларитромицин не може да се избегне, терапијата со ловастатин или симвастатин треба да се одложи за време на траење на третманот.

Претпазливост е потребна при истовремена употреба на кларитромицин со статини. Во ситуации кога истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува администрација на најниските регистрирани дози на статин. Треба да се размисли за употреба на статини кои не се зависни од CYP3A метаболизмот (на пр. флувастатин). Пациентите треба да се мониторираат за знаци и симптоми на миопатија.

#### Ефекти на другите лекови врз кларитромицино

Лековите кои се индуктори на CYP3A (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. Поради инхибиција на CYP3A од страна на кларитромицин, можна е зголемена концентрација на плазматските нивоа на CYP3A индукторот. Нивно понатамошно мониторирање може да биде неопходно (видете ги релевантните податоци за тоа како да се употребуваат CYP3A4 инхибитори).

Истовремената употреба на рифабутин и кларитромицин резултира со зголемување и намалување (соодветно) на серумските нивоа, со што се зголемува ризикот 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-ОН –кларитромицин, метаболит кој е, исто така, микробиолошки активен. Бидејќи микробиолошките активности на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин се разликуваат кај различни бактерии, посакуваниот терапевтски ефект на кларитромицинот може да се наруши при истовремена употреба на кларитромицин и ензимски индуктори.

#### Етравирин

Дејството на кларитромицин било намалено со 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 на ден и кларитромицин 500 mg два пати на ден кај 21 здрави доброволци предизвикува зголемување на C<sub>min</sub> на кларитромицин и AUC од 33% и 18% соодветно. Рамнотежните концентрации на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин не биле значајно променети при истовремена употреба со флуконазол. Не е неопходно прилагодување на дозата на кларитромицин.

#### Ритонавир

Фармакокинетска студија има покажано дека истовремена администрација на ритонавир 200 mg на секои 8 часа и кларитромицин 500 mg на секои 12 часа резултира со значителна инхибиција на метаболизмот на кларитромицин со зголемување на C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> и AUC од 31, 182 и 77% соодветно, кога се употребува заедно со ритонавир. Создавањето на активен 14-ОН хидрокси метаболит било скоро целосно инхибирано. Поради широкиот терапевтски прозорец на кларитромицин, намалување на дозата веројатно не е потребно кај пациенти со нормална ренална функција. Намалувањето на дозата може да се земе во предвид кај пациенти со ренално оштетување. Кај пациенти со клиренс на креатинин од 30 до 60 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%, а за пациенти со клиренс на креатинин од < 30 ml/min дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%. Дози на кларитромицин кои се поголеми од 1.000 mg дневно не треба да се даваат при негова истовремена примена 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 другите ПУ протеаза



инхибитори, вклучително и атазанавир и секвинавир (видете го делот подолу, двојни интеракции помеѓу лековите).

### **Ефект на кларитромицин врз други лекови**

#### **СYP3A4-базирани интеракции**

Истовремената употреба на кларитромицин, кој го инхибира СYP3A и некој лек кој примарно се метаболизира преку СYP3A 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.

Употребата на кларитромицин е контраиндицирана кај пациенти кои ги примаат СYP34 супстратите: астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин поради ризик од пролонгирање на QT интервалот и кардијални аритмии, вклучително вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (видете дел 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин е контраиндицирана при употреба на ергот алкалоиди, перорален мидазолам, HMG CoA редуктаза инхибитори метаболизирани, главно, преку СYP3A4 (пр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолазин (видете дел 4.3).

Истовремената администрација на кларитромицин со ломитапид е контраиндицирана поради потенцијалот за значително зголемени трансминази (видете дел 4.3).

Кларитромицин треба внимателно да се користи за време на лекување со други лекови кои се ензимски супстрати на СYP3A, особено ако СYP3A супстратот има тесни граници на сигурност (пр. карбамазепин) и/или супстратот екстензивно се метаболизира преку овој ензим. Прилагодување на дозата може да се земе предвид и, доколку е можно, внимателно следење на серумските концентрации на лековите кои примарно се метаболизираат преку СYP3A кај пациентите кои истовремено примаат и кларитромицин.

Познато е или се претпоставува дека следните лекови или групи на лекови се метаболизираат преку истиот СYP3A изоензим (листата не е детална): алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дисопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенски), омепразол, орални антикоагуланси (пр. варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипични антипсихотици (пр. кветиапин), квинидин, рифабутин, силденафил, сиrolimus, такролимус, триазолам и винбластин. Лекови кои предизвикуваат интеракции со слични механизми преку други изоензими од цитохром P450 системот, се и фенитоин, теофилин и валпроат.

#### **Антиаритмици**

Случаи со torsades de pointes се забележани постмаркетиншки кај пациенти кадешто кларитромицин се давал истовремено со квинидин и дизопирамид.



При истовремена употреба на кларитромицин со овие лекови треба внимателно да се следи ECG-то за евентуална појава на продолжен QT интервал. За време на терапијата со кларитромицин, треба да се следат серумските нивоа на квинидин и дисопирамид.

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на хипогликемија при истовремена употреба на кларитромицин и дисопирамид. 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 кларитромицилот и да дојде до појава на хипогликемија. Поради ова, потребно е внимателно мониторирање на глукозата.

#### Перорални антикоагуланси со директно дејство (DOAC)

Дабигатран (DOAC) е субстрат за ефлукс транспортерот P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизираат преку CYP3A4 и исто така се субстрати за P-гр. Внимателност е потребна кога кларитромицин се администрира заедно со овие лекови особено кај пациенти со висок ризик од крварење (видете дел 4.4).

#### Омепразол

При употреба на кларитромицин (500 mg на секои 8 часа) во комбинација со омепразол (40 mg дневно) кај здрави индивидуи, било забележано зголемување на рамнотежните плазма концентрациите на омепразолот ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  и  $t_{1/2}$  биле зголемени за 30%, 89% и 34%, соодветно). Средната 24-часовна гастрична pH вредност била 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 во еден дел, преку CYP3A, и CYP3A може да биде инхибиран со истовремена употреба на кларитромицин. Истовремената употреба на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил може да резултира со зголемување на изложувањето на фосфодиестераза инхибиторите. 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 цитохром P450 (CYP2D6). Во отсуство на CYP2D6, идентификуван е начин на метаболизирање преку CYP3A. Во овој популациски подсет, 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 е кларитромицин, во случај на намалено присуство на CYP2D6.

#### Триазолобензодиазепини (на пр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам се дава истовремено со таблети кларитромицин (500 mg двапати на ден), AUC на мидазолам се зголемува за 2,7 пати по интравенозна примена на мидазолам. Ако интравенскиот мидазолам се дава истовремено со кларитромицин, пациентот треба внимателно да се следи за да се овозможи прилагодување на дозата. Лек-лек интеракциска студија помеѓу оромукозалниот мидазолам и кларитромицин не е спроведена. 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 пероралната администрација. Истите мерки треба да се превземат за други бензодиазепини кои се метаболизираат преку CYP3A, вклучително триазолам и алпразолам. За бензодиазепините кои не се зависни од CYP3A за нивната елиминација (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 супстрат за CYP3A и ефлукс транспортерот, P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицин и другите макролиди го инхибираат CYP3A и P-гликопротеинот. При истовремена администрација на кларитромицин и колхицин, инхибицијата на Pgp и/или CYP3A од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена експозиција на колхицин. Истовремената употреба на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.4).



### Дигоксин

Дигоксинот претставува супстрат за ефлукс транспортерот, P-гликопротеин. Познато е дека кларитромицинот го инхибира P-гликопротеинот. Кога кларитромицин и дигоксин се администрираат истовремено, инхибицијата на P- гликопротеинот од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена експозиција на дигоксин. Во постмаркетиншките студии се пријавени зголемени серумски концентрации на дигоксин кај пациенти кои истовремено примале кларитромицин и дигоксин. Кај некои пациенти може да се јават клинички знаци на токсичност од дигоксинот како што е потенцијално фатална аритмија. Потребно е мониторирање на серумското ниво на дигоксин, кога се употребува заедно со кларитромицин.

### Зидовудин

Истовремена перорална употреба на таблетите кларитромицин и зидовудин кај возрасни пациенти заразени со ХИВ може да резултира со намалено ниво на рамнотежната концентрација на зидовудин. Бидејќи кларитромицинот интерферира со апсорпцијата на истовремено администрираниот перорален 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 педијатриски пациенти кои истовремено земаат суспензија на кларитромицин и зидовудин или дидеоксинозин. Не се очекува појава на оваа интеракција при давање на кларитромицин преку интравенска 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 преку 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 1.000 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 калциумови канали кои се метаболизираат преку CYP3A4 (пр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради ризик од појава на хипотензија. Плазматските концентрации на кларитромицин како и на блокаторите на калциумови канали може да се зголемат како резултат на интеракција. Кај пациенти кои истовремено употребуваат кларитромицин и верапамил забележана е појава на хипотензија, брадиаритмија и лактатна 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 постојат докази за двојна интеракција. Истовремена употреба на кларитромицин (500 mg два пати дневно) и саквинавир (меки желатински капсули, 1200 mg три пати дневно) на 12 здрави доброволци резултирала со рамнотежни 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 двата лека се администрираат за краток период и одредени 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).

#### **4.6 Употреба за време на бременост и доене**



### **Бременост**

Безбедноста за употреба на кларитромицин за време на бременост не е утврдена. Врз основа на варијабилните резултати од студии на животни и искуствата кај луѓе, можноста за штетни дејства врз ембрионалниот и феталниот развој не може да се исклучи. Студии на обсервација за проценка на изложеноста на кларитромицин во текот на првиот и вториот триместар покажале зголемен ризик од спонтан абортус во споредба со тие без употреба на антибиотик или употреба на други антибиотик во истиот период. Достапните епидемиолошки студии за ризикот од големи вродени малформации со употреба на макролиди, вклучително и кларитромицин за време на бременоста, обезбедуваат спротивставени резултати. Кларитромицин може да се дава на бремени жени само после внимателна проценка на односот корист/ризик.

### **Доење**

Безбедноста за употреба на кларитромицин за време на доење не е утврдена. Кларитромицин се излучува во хуманото мајчино млеко во мали количини. Проценето е дека исклучиво доено доенче би добило околу 1,7% од мајчината прилагодена на тежината доза на кларитромицин.

### **Плодност**

Не постојат достапни податоци за ефектот на кларитромицин врз плодноста кај луѓе. Студиите за плодност кај стаорци не покажале докази за штетни ефекти.

## **4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

Нема податоци за влијанието на кларитромицин врз способноста за возење или ракување со машини. Кога се извршуваат овие активности треба да се земе предвид можноста од појава на зашеметеност, вртоглавица, конфузија и дезориентација.

Визуелните нарушувања и замаглениот вид може да имаат влијание врз способноста на пациентот за возење или ракување со машини (видете дел 4.8).

## **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 промени на вкусот. Овие несакани дејства најчесто се со умерен интензитет и се конзистентни со познатиот безбедносен профил на макролидите (видете го дел б. од дел 4.8).



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

б) Сумарен табеларен приказ на несакани дејства

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

Реакциите за кои постои и најмала веројатност дека се поврзани со употребата на кларитромицин се класифицирани по органски системи и фреквенција на појавување на следниов начин: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ) и непозната фреквенција (несакани дејства забележани од пост-маркетиншкото искуство чија фреквенција 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 може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации			целулитис <sup>1</sup> , кандидијаза, гастроентеритис <sup>2</sup> , инфекција <sup>3</sup> , вагинална инфекција	псевдомембранозен колитис, еризипела
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			леукопенија, неутропенија <sup>4</sup> , тромбоцитемија <sup>3</sup> , еозинофилија <sup>4</sup>	агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			анафилактична реакција <sup>1</sup> , хиперсензитивност	анафилактична реакција, ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			анорексија, намален апетит	
Психијатриски нарушувања		инсомнија	анксиозност, нервоза <sup>3</sup>	психотични нарушувања, конфузија, деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинација, абнормални соншта, манија



Нарушувања на нервниот систем		дигеузија, главоболка	губење на свеста <sup>1</sup> , дискинезија <sup>1</sup> , замаеност, сомноленција, тремор	конвулзии, агеузија, паросмија, аносмија, парестезии
Нарушувања на очите				визуелни нарушувања, замаглен вид
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт			вертиго, нарушувања на слухот, тинитус	глувост
Срцеви нарушувања			срцев застој <sup>1</sup> , атријална фибрилација <sup>1</sup> , продолжен QT во ЕКГ, екстрасистоли <sup>1</sup> , палпитации	torsades de pointes, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација
Васкуларни нарушувања		вазодилатација <sup>1</sup>		хеморагија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			астма <sup>1</sup> , епистакса <sup>3</sup> , белодробна емболија <sup>1</sup>	
Гастроинтестинални нарушувања		дијареа, повраќање, диспепсија, мачнина, абдоминална болка	езофагитис <sup>1</sup> , гастроезофагеална рефлуксна болест <sup>2</sup> , гастритис, прокталгија <sup>2</sup> , стоматитис, глоситис, абдоминална дистензија <sup>4</sup> , опстипација, сува уста, подригнување, флатуленција	акутен панкреатитис, промена на бојата на јазикот, промена на бојата на забите
Хепатобилијарни нарушувања		промени во хепаталните функционални тестови	холестаза <sup>4</sup> , хепатитис <sup>4</sup> , зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемена гама-глутамилтрансфераза <sup>4</sup>	хепатална инсуфициенција, хепатоцелуларна жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		раш, хиперхидроза	булозен дерматитис <sup>1</sup> , пруритус, уртикарија, макулопапуларен раш <sup>3</sup>	сериозни кутани несакани реакции (SCAR) (пр. акутна генерализирана егзантематозна пустилоза, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, исип од лекови поврзан со еозинофилија и системски



				симптоми (DRESS), акни
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			мускулни спазми <sup>3</sup> , мускулоскелетна вкочанетост <sup>1</sup> , миалгија <sup>2</sup>	рабдомиолиза <sup>2**</sup> , миопатија
Ренални и уринарни нарушувања			зголемен креатинин во крвта <sup>1</sup> , зголемена уреа во крвта <sup>1</sup>	ренална инсуфициенција, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	флебитис на местото на инјектирање <sup>1</sup>	болка на местото на инјектирање <sup>1</sup> , воспаление на местото на инјектирање <sup>1</sup>	малаксаност <sup>4</sup> , пирексија <sup>3</sup> , астенија, градна болка <sup>4</sup> , морници <sup>4</sup> , замор <sup>4</sup>	
Испитувања			Абнормален однос албумин-глобулин <sup>1</sup> , зголемена алкална фосфатаза во крвта <sup>4</sup> , зголемена лактатна дехидрогеназа во крвта	зголемен INR, продолжено протромбинско време, абнормална боја на урината

<sup>1</sup> Несакани дејства пријавени само за прашокот за раствор за инјектирање

<sup>2</sup> Несакани дејства пријавени само за таблетите со продолжено ослободување

<sup>3</sup> Несакани дејства пријавени само за гранули за перорална суспензија

<sup>4</sup> Несакани дејства пријавени само за таблетите со брзо ослободување

\* 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.

\*\* Кај некои пријави на рабдомиолиза, кларитромицин бил администриран заедно со други лекови за кои е познато дека може да доведат до рабдомиолиза (како што се статини, фибрати, колхицин или алопуринол).

#### 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 пријави на рабдомиолиза, кларитромицин бил администриран заедно со други лекови како што се 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 пр. поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува постојан



мониторинг на пациентите за 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. Кај повеќето пријави, остатоците од таблетите се јавиле во контекст на дијареа. Препорачливо е пациентите кои ќе забележат 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 имунокомпромитирани пациенти (видете дел е) Други посебни популации).

#### д) Педијатриска популација

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

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

#### е) Други посебни популации

##### *Имунокомпромитирани пациенти*

Кај болни од сида или други имунокомпромитирани пациенти третирани со високи дози на кларитромицин подолг период за лекување 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 1.000 mg и 2.000 mg на кларитромицин се: гадење, повраќање, лош вкус во устата, абдоминална болка, дијареа, исип, подуеност, главоболка, констипација, 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.

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 пр. екстремно висока или екстремно ниска граница) за специфицираниот тест.



Врз база на овие критериуми, околу 2% до 3% од оние пациенти кои примиле 1.000 mg или 2.000 mg на кларитромицин дневно имале сериозно абнормално зголемено ниво на SGOT и SGPT и абнормално ниски леукоцити и тромбоцити. Кај мал процент на пациенти од овие две групи дошло до појава на зголемени вредности на BUN (Blood Urea Nitrogen). Малку зголемена инциденца на абнормални вредности за сите параметри, освен за леукоцитите, била забележана кај пациенти кои примиле 4.000 mg кларитромицин дневно.

#### **Пријавување на несаканите 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. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

#### **4.9 Предозирање**

Извештаите индицираат дека ингестијата на големи количини кларитромицин може да предизвика гастроинтестинални симптоми. Еден пациент со историја на биполарно пореметување земал 8 грама на кларитромицин и пројавил променета ментална состојба, параноидно однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Несаканите ефекти кои вклучуваат предозирање треба да бидат третирани со брза елиминација на неапсорбираната количина на лек и други сапортивни мерки. Како и со другите макролиди, серумските концентрации на кларитромицин не се очекува да бидат под значително влијание на хемодијализата или перитонеалната дијализа.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, макролиди  
АТС код: J01FA09

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

Кларитромицинот е полусинтетски макролиден антибиотик добиен со супституција на хидроксил групата на позиција 6 со  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$  група во лактонскиот прстен на еритромицин. Специфично, кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А.



Неговата антибактериска активност се должи на врзување со 50s рибозомалната субединица на осетливите бактерии со што ја спречува синтезата на протеини.

Микробиологија: Кларитромицин има одлична активност против стандардни соеви на бактерии и клинички изолати *in vitro*. Тој е особено ефикасен кон многу видови на аеробни и анаеробни Грам-позитивни и Грам-негативни организми. Минималните инхибиторни концентрации (MICs) на кларитромицин генерално се два пати пониски од MICs на еритромицин.

*In vitro* податоците укажуваат на тоа дека кларитромицин има одлична активност кон *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Има бактерицидно дејство кон *Helicobacter pylori*, оваа активност на кларитромицин е поголема при неутрална pH отколку при кисела pH. *In vitro* и *in vivo* податоците покажуваат дека овој антибиотик има активност кон клинички значајни микобактериски видови.

*In vitro* антибактерискиот спектар на кларитромицин е наведен во продолжение. Ве молиме видете ја табелата за MIC гранични вредности дадена подолу.

ВООБИЧАЕНО СЕНЗИТИВНИ  
БАКТЕРИИ

НЕСЕНЗИТИВНИ БАКТЕРИИ

*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus viridans*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Neisseria gonorrhoea*  
*Listeria monocytogenes*  
*Legionella pneumophila*  
*Pasteurella multocida*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Helicobacter (Campylobacter) pylori*  
*Campylobacter jejuni*  
*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)  
*Chlamydia trachomatis*  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*  
*Bordetella pertussis*  
*Borrelia burgdorferi*  
*Staphylococcus aureus*  
*Clostridium perfringens*  
*Peptococcus niger*  
*Propionibacterium acnes*

Ентеробактерии  
*Pseudomonas species*



*Bacterioides melaninogenicus*  
*Mycobacterium avium*  
*Mycobacterium leprae*  
*Mycobacterium kansasii*  
*Mycobacterium chelonae*  
*Mycobacterium fortuitum*  
*Mycobacterium intracellulare*

Главниот метаболит на кларитромицин кај мажи и други примати е микробиолошки активниот метаболит, 14-ОН-кларитромицин. Овој метаболит е активен како, или е еднаш до два пати помалку активен, од лекот за повеќето организми, освен за *H. influenzae* кон која е два пати поактивен. Лекот и 14-ОН-метаболитот имаат или адитивен или синергички ефект кон *H. influenzae*. Кај заморчиња со инфекција со *Legionella*, поефикасна била интраперитонеална доза на кларитромицин од 1,6 mg/kg/ден, отколку 50 mg/kg/ден еритромицин.

**Тестови за сензитивност:** Квантитативните методи за кои е потребно мерење на дијаметарот на зоната даваат најпрецизна проценка за сензитивноста на бактериите кон антимикробните агенси. Во еден од препорачаните тестови се користи диск импрегниран со 15 mcg кларитромицин (Kirby-Bauer дифузионен тест); интерпретацијата ја покажува корелацијата помеѓу дијаметарот на зоната на инхибиција на дискот и MIC вредноста за кларитромицин. MIC вредностите се одредуваат со broth или агар дилуциски метод. Препорачаниот тест медиум за тестирање на сензитивноста на *Haemophilus influenzae* според NCCLS (National Committee of Clinical Laboratory Standards) е Хемофилус тест медиум (Haemophilus Test Medium – H.T.M.).

Корелацијата помеѓу дијаметарот на зоната на инхибиција на дискот и MIC е дадена во следната табела:

Интерпретативни стандарди на кларитромицин

Организми	Дијаметар на зона на инхибиција (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Сите организми (освен <i>Haemophilus</i> и <i>Staphylococci</i> )	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 1	2-4	≥ 8
<i>Staphylococci</i>	≥ 20	----	≤ 19	≤ 0,5	-	≥ 1
<i>Haemophilus influenzae</i> тестиран со HTM*	≥ 13	14-17	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32

\*HTM – Хемофилус тест медиум S=сензитивни (susceptible) R=резистентни(resistant)  
I=средна сензитивност (intermediate)



Со овие тестови, лабораториски резултат "susceptible" укажува на тоа дека инфективниот организам ќе одговара на терапијата. Резултат "resistant" укажува на тоа дека инфективниот организам нема да одговара на терапијата. Резултат "intermediate susceptibility" сугерира дека терапевтскиот ефект на лекот може да биде несигурен или дека организмот ќе биде сензитивен доколку се користат повисоки дози на лекот (понатаму означен како умерено сензитивен).

#### Гранични вредности

Според EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), утврдени се следните гранични вредности за кларитромицин, кои ги одделуваат сензитивните од резистентните организми:

Гранични вредности (MIC, mcg/ml)		
Микроорганизам	Сензитивна ( $\leq$ )	Резистентна ( $>$ )
<i>Streptococcus</i> spp.	0,25 mcg/ml	0,5 mcg/ml
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mcg/ml	2 mcg/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mcg/ml	32 mcg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mcg/ml	0,5 mcg/ml

Кларитромицин се користи за ерадикација на *H. pylori*; минимална инхибиторна концентрација (MIC) е  $\leq 0,25$  mcg/ml, поставена како сензитивна гранична вредност од CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

## 5.2 Фармакокинетски својства

Нелинеарната кинетика на перорално администрираниот кларитромицин е екстензивно проучена кај луѓе и животни. Овие студии имаат покажано дека кларитромицин веднаш и брзо се апсорбира со апсолутна биорасположливост од приближно 50%. Не е детектирано акумулирање, ниту промена на метаболната диспозиција по повеќекратно дозирање.

Резултатите од анималните студии покажале дека нивоата на кларитромицин во сите ткива, освен централниот нервен систем, биле неколку пати повисоки од циркулирачките нивоа на лекот. Вообичаено, највисоки концентрации на лекот биле детектирани во црниот дроб и белите дробови кадешто односот ткиво:плазма достигнува 10:20.

*In vitro* студиите покажале дека везувањето на кларитромицин за плазма протеините е приближно 70% при концентрации од 0,45 – 4,5 mcg/ml.



Намалување на врзувањето на 41% при концентрации од 45,0 mcg/ml сугерира на тоа дека врзувачките места може да се заситат, но ова се случува само при концентрации многу повисоки од терапевтските нивоа на лекот.

Кларитромицин и неговиот 14-ОН метаболит веднаш се дистрибуираат во телесните ткива и течности. Ограничени податоци од мал број на пациенти укажуваат на тоа дека кларитромицин не постигнува значителни нивоа во церебро-спиналната течност (CSF) по перорално дозирање (пр. само 1 до 2 проценти од серумските нивоа во CSF кај пациенти со нормални крв-CSF бариери). Вообичаено, концентрациите во ткивата се неколку пати повисоки од серумските концентрации. Примери на ткивни и серумски концентрации се дадени подолу:

КОНЦЕНТРАЦИЈА  
(по 250 mg на 12 h)

Вид на ткиво	Ткиво (mcg/g)	Серум (mcg/ml)
Крајници	1,6	0,8
Бели дробови	8,8	1,7

Со примена на доза од 250 mg два пати дневно, рамнотежната плазматска концентрација се постигнува по 2 до 3 дена и е приближно околу 1 mcg/ml за кларитромицин и 0,6 mcg/ml за 14-ОН-кларитромицин, а полупериодот на елиминација на лекот и метаболитот е 3-4 часа и 5-6 часа, соодветно.

Со примена на доза од 500 mg два пати дневно, рамнотежната  $C_{max}$  за кларитромицин и неговиот хидроксилиран метаболит е приближно 2,7-2,9 mcg/ml и 0,88-0,83 mcg/ml, соодветно. Полупериодот на елиминација на лекот е 4,5-4,8 часа, а на 14-ОН метаболитот е 6,9-8,7 часа. При рамнотежна концентрација, нивоата на 14-ОН кларитромицин не се зголемуваат пропорционално со дозата на кларитромицин, и полупериодот на елиминација на кларитромицин и на неговиот хидроксилиран метаболит се подолги при примена на повисоки дози. Нелинеарното фармакокинетско однесување на кларитромицин, заедно со вкупното намалување на создавањето на 14-хидроксилациони и N-деметилациони продукти при примена на повисоки дози, укажува на тоа дека метаболизмот на кларитромицин достигнува сатурација при примена на високи дози.

Спроведена е фармакокинетска студија со примена на 500 mg кларитромицин два пати дневно и омепразол 40 mg четири пати дневно. Кога кларитромицин се употребува сам во доза од 500 mg на секои 8 часа, рамнотежната  $C_{max}$  е приближно 31% повисока и  $C_{min}$  е приближно 119% повисока, во споредба со претходна студија во која кларитромицин се давал во доза од 500 mg на секои 12 часа. Средната  $AUC_{0-24}$  за кларитромицин била 65% поголема кога кларитромицин се давал во доза



од 500 mg на секои 8 часа, отколку на секои 12 часа. Ниту  $T_{max}$ , ниту полупериодот на елиминација не се разликувале значително помеѓу дозакните режими од 8 и од 12 часа.

При истовремена примена на кларитромицин и омепразол, забележано е зголемување на полупериодот на елиминација и  $AUC_{0-24}$  на омепразол. Кај сите субјекти, средната  $AUC_{0-24}$  на омепразол била 89% поголема и средниот полупериод на елиминација бил за 34% поголем при истовремена администрација на омепразол и кларитромицин, отколку кога омепразол се употребувал сам. При истовремена администрација на кларитромицин и омепразол, рамнотежните  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и  $AUC_{0-8}$  на кларитромицин биле зголемени за 10%, 27% и 15%, соодветно, во однос на вредностите постигнати при примена на кларитромицин со плацебо.

Кај возрасни лица, кај кои била дадена поединечна перорална доза од 250 mg или 1200 mg кларитромицин, уринарната екскреција изнесувала 37,9% за пониската доза и 46,0% за повисоката доза. Фекалната елиминација изнесувала 40,2% и 29,1%, соодветно.

При рамнотежна концентрација, гастричната мукусна концентрација на кларитромицин 6 часа по земањето на дозата била приближно 25 пати повисока во групата која примала кларитромицин и омепразол, отколку во групата која примала само кларитромицин. Шест часа по земањето на дозата, средната гастрична ткивна концентрација на кларитромицин била приближно два пати повисока при истовремена примена на кларитромицин и омепразол, отколку при примена на кларитромицин со плацебо.

Во студија во која била направена споредба помеѓу една група на здрави индивидуи со група на пациенти со црнодробно нарушување кои примале доза од 250 mg кларитромицин два пати дневно, во период од два дена и поединечна доза од 250 mg на третиот ден, рамнотежната плазматска концентрација и системската елиминација на кларитромицин не биле значително различни помеѓу двете групи. Наспроти тоа, рамнотежната концентрација на 14-ОН метаболитот била значително пониска во групата со пациенти со црнодробно нарушување. Овој намален метаболит клиренс на лекот преку 14-хидроксилација делумно се должи на зголемување на реналниот клиренс на лекот, резултирајќи со споредливи рамнотежни концентрации на лекот кај пациенти со црнодробно нарушување и здрави индивидуи. Овие резултати покажуваат дека прилагодување на дозата не е неопходно кај пациенти со умерено или сериозно црнодробно нарушување кои имаат нормална ренална функција.

Спроведена е студија за евалуација и споредба на фармакокинетскиот профил при примена на повеќекратни перорални дози на кларитромицин од 500 mg кај субјекти со нормална и нарушена ренална функција. Плазматските нивоа, полупериодот на елиминација,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  за



кларитромицин и и за неговиот 14-ОН метаболит биле повисоки и AUC била поголема кај субјектите со ренално нарушување.  $K_{elim}$  и уринарната екскреција биле пониски. Степенот до кој овие параметри се разликуваат е во директна корелација со степенот на ренално нарушување, односно колку е посериозно реналното нарушување, толку е позначителна разликата.

Фармакокинетика кај постари лица: Спроведена е студија за евалуација и споредба на безбедносниот и фармакокинетскиот профил при примена на повеќекратни перорални дози од 500 mg кларитромицин кај здрави постари машки и женски лица и здрави млади возрасни машки лица. Во групата со постари лица, циркулирачките плазматски нивоа биле повисоки, а елиминацијата била поспора, отколку во групата со млади лица и за лекот и за 14-ОН метаболитот. Меѓутоа, помеѓу двете групи немало разлика во случај кога реналниот клиренс бил во корелација со клиренсот на креатинин. Од овие резултати може да се заклучи дека било кој ефект кој произлегува од примената на кларитромицин е поврзан со реналната функција, а не со возраста.

Фармакокинетика кај пациенти со микобактериски инфекции: Рамнотежните концентрации на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин измерени по администрација на вообичаените дози кај возрасни пациенти со HIV инфекција биле слични со овие измерени кај здрави лица. Меѓутоа, при примена на повисоки дози, кои можеби би биле потребни за лекување на микобактериски инфекции, концентрациите на кларитромицин биле многу повисоки од концентрациите кои се постигнуваат по примена на вообичаените дози. Кај возрасни пациенти со HIV-инфекција кои земале 2000 mg дневно, поделени во две еднакви дози, вредноста за рамнотежната  $C_{max}$  варираше помеѓу 5-10 mcg/ml. Кај возрасни пациенти со HIV-инфекција кои земале 4.000 mg дневно, поделени во две еднакви дози, забележани се  $C_{max}$  вредности од 27 mcg/ml. При овие повисоки дози, полупериодот на елиминација бил подолг во споредба со полупериодот на елиминација при примена на вообичаените дози кај здрави лица. Повисоките плазматски концентрации и подолгиот полупериод на елиминација се конзистентни со нелинеарната фармакокинетика на кларитромицин.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Акутна, субхронична и хронична токсичност: Студии со перорална администрација на кларитромицин биле спроведени кај глвци, стаорци, кучиња и мајмуни. Времетраењето на администрација варираше од поединечна перорална доза до повторливи дневни перорални дози во период од 6 последователни месеци. Во акутните студии кај глвци и стаорци, еден стаорец умрел по поединечна доза од 5 g/kg телесна тежина. Кај глвците немало летален исход. Следствено на тоа, средната летална доза била поголема од 5 g/kg, што е



највисоката доза која може да се администрира. Кај примати, по изложување на кларитромицин во доза од 100 mg/kg дневно во период од 14 последователни дена или 35 mg/kg дневно во период од 1 месец, не се забележани несакани ефекти. Слично на тоа, несакани ефекти не се забележани кај стаорци по експозиција на 75 mg/kg дневно во период од 1 месец, 35 mg/kg дневно во период од 3 месеци или 8 mg/kg дневно во период од 6 месеци. Кучињата биле посензитивни на кларитромицин, односно можеле да толерираат дози од 50 mg/kg дневно во период од 14 дена, 10 mg/kg дневно во период од 1 и 3 месеци и 4 mg/kg дневно во период од 6 месеци без појава на несакани ефекти.

Главните клинички знаци на токсичност забележани во горенаведените студии биле: повраќање, слабост, намалена конзумација на храна и зголемена телесна тежина, саливација, дехидратација и хиперактивност. Два од десет мајмуни кои примале дози од 400 mg/kg дневно умреле на осмиот ден од третманот, а биле забележани изолирани случаи на жолто обоен фецес кај неколку од мајмуните кои преживеале и кои примале дози од 400 mg/kg дневно во период од 28 дена.

Кај сите видови, главниот таргет орган при токсични дози бил црниот дроб. Хепатотоксичноста била детектирана со рано покачување на серумските концентрации на алкална фосфатаза, аланин и аспартат аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза и/или лактатна дехидрогеназа. Прекин на третманот, генерално резултира со враќање на или кон нормалните концентрации на овие специфични параметри.

Дополнителни ткива кои се поретко испитувани во студиите се: желудник, тимус и други лимфоидни ткива и бубрези. Конјуктивална инфекција и лакримација се забележани само кај кучиња, при примена на дози блиски до терапевтските. При примена на големи дози од 400 mg/kg дневно, некои кучиња и мајмуни развиле едем и/или опацитет на корнеата.

Плодност, репродуктивност и тератогеност: Студиите за плодност и репродуктивност покажале дека примена на дози од 150-160 mg/kg дневно не предизвикала несакани ефекти на овулациониот циклус, плодноста, раѓањето и преживувањето на плодот кај женски и машки стаорци. Две студии за тератогеност кај Wistar (перорално) и Sprague-Dawley (перорално и интравенски) стаорци, една студија кај New Zealand бели зајаци и една студија кај циномологозни мајмуни не покажале тератогеност на кларитромицин. Само во една дополнителна студија кај Sprague-Dawley стаорци во слични дози и слични услови, била забележана статистички незначителна инциденца (околу 6%) на кардиоваскуларни аномалии. Овие аномалии се должеле на спонтанa експресија на генетски промени во рамките на колонијата.

Две студии на глувци откриле променлива инциденца на расцеп на мекото непце која се движи од 3 до 30%, по примена на дози 70 пати повисоки од горната граница на вообичаени дневни клинички дози кај луѓе (500 mg два пати дневно), но не и при дози 35 пати поголеми од максималните дневни



клинички дози кај луѓе, што укажува на мајчина и фетална токсичност, но не и на тератогеност.

Кај мајмуни било забележано губење на ембриони по 20тиот гестициски ден, при примена на дози 10 пати повисоки од горната граница на вообичаени дневни клинички дози кај луѓе (500 mg два пати дневно). Овој ефект придонесува за мајчина токсичност при многу високи дози.

Дополнителна студија кај бремени мајмуни при примена на дози од околу 2,5 до 5 пати поголеми од максималните препорачани дневни дози, покажала дека нема опасност по зиготот.

Доминантен летален тест кај глувци кај кои биле дадени 1.000 mg/kg дневно (приближно 70 пати поголема доза од максималната хумана дневна клиничка доза) дал негативен резултат за мутагена активност и Сегмент 1 студија кај стаорци третирани со доза од 500 mg/kg дневно (околу 35 пати поголема доза од максималната дневна хумана клиничка доза) во период од 80 дена, не покажала функционално нарушување на машката плодност поради долготрајна експозиција на овие високи дози на кларитромицин.

Мутагеност: Изведени се студии за евалуација на потенцијалот за мутагеност на кларитромицин кај неактивирани и стаорец-хепар-микрозом активирани тест системи (Ames тест). Резултатите од овие студии покажале дека при дози од 25 mcg/петриев сад или помали нема мутаген потенцијал. При концентрации од 50 mcg, лекот бил токсичен за сите тестирани видови.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Јадро: микрокристална целулоза, кроскармелоза натриум, магнезиум стеарат, целулоза во прав, анхидридна колоидна силика.

Обвивка: лактоза монохидрат, титаниум диоксид хидроксипропил метилцелулоза, полиетилен гликол 4000.

### 6.2 Инкомпатибилност

Не се применливи

### 6.3 Рок на траење

4 години.

### 6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура до 30°C.

Лекот да се чува на места недостапни за деца.

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

Филм-обложените таблети се пакувани во PУС/АI блистер.



Блистерите се во картонска кутија.  
таблетите од 500 mg се во блистер со 14 (2 x 7) филм-обложени таблети

**6.6 Упатство за употреба/ракување**  
Нема специјални барања.

**7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет**  
Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р. Северна Македонија

**8. Број на одобрението за ставање на лекот во промет**  
Лекоклар филм-обложени таблети 500 mg: 11-2647/2

**9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение**  
31.08.2009 година, 19.03.2018 година

**10. Датум на последната ревизија на текстот**  
Август 2021 година.

