

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ ZYMBAKTAR

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

- ZYMBAKTAR.
- INN: clarithromycin.

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- ZYMBAKTAR 250 mg филм обложени таблети: една филм обложена таблета содржи 250 mg кларитромицин.
- ZYMBAKTAR 500 mg филм обложени таблети: една филм обложена таблета содржи 500 mg кларитромицин.

За помошните супстанции видете дел 6.1.

3.ФАРМАЦЕВТСКИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ

Филм-обложени таблети (овални, биконвексни филм-обложени таблети, со светло жолта боја).

4.КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1.ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Индикации за терапија со Зимбактар се инфекции предизвикани од осетливи микроорганизми:

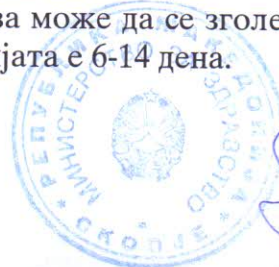
- инфекции на горните респираторни патишта (синуситис, фарингитис);
- инфекции на долните респираторни патишта (бронхитис, пневмонија);
- инфекции на кожа и поткожно ткиво (фоликулитис, целулитис, еризипел);
- дисеминирани или локализирани инфекции предизвикани од *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, како и локализирани инфекции предизвикани од *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;
- превенција на дисеминираниот облик на инфекции предизвикани од *Mycobacterium aviumcomplex* (MAC), кај пациенти со HIV инфекција кај кои бројот на CD4 лимфоцитите не е поголем или е еднаков на 100/mm.
- Кларитромицин, во комбинација со лекови кои доведуваат до супресија на лачењето киселина во желудникот се употребува за ерадикација на *H.pylori* кај пациенти со дуоденален улкус (секогаш во комбинација со други лекови).

4.2.ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Препорачано дозирање

Вообичаена препорачана доза за возрасни е 250 mg, два пати на ден.

Во терапија на тешки форми на инфекции оваа доза може да се зголеми до 500 mg на секои 12 часа. Времетраењето на терапијата е 6-14 дена.



Кај пациенти со тежок степен на оштетена функција на бубрезите и клиренс на креатинин помал од 30 ml/min. препорачаната доза е двојно помала од вообичаената и изнесува 250 mg/ден односно, 500 mg/ден кај потешки форми на инфекција. Траењето на терапијата кај ваквите пациенти е ограничено на 14 дена.

Терапија на инфекции со микобактериум:

Препорачана доза е 500 mg, два пати на ден. Доколку во период од 3-4 недели на дојде до подобрување на клиничката слика или бактериолошкиот наод, дозата може да се зголемим и до 1000 mg, два пати на ден. Со терапијата на дисеминираните форми на инфекции, предизвикани од *Mycobacterium avium complex* (MAC), кај пациентите заболени од AIDS, треба да се продолжи се додека не се постигнат позитивни клинички и микробиолошки ефекти. Кларитромицин треба да се користи во комбинација со други антибиотици.

Кај останатите нетуберкулозни инфекции со микобактериум, со терапија може да се продолжи ако лекарот процени дека е тоа неопходно.

Профилактика на MAC инфекции: препорачана доза за возрасни е 500 mg, два пати на ден.

Ерадикација на *H.pylori*:

Комбинација од два лека (14 дена):

Кларитромицин 500 mg, три пати на ден, во комбинација со омепразол 40 mg, еднаш на ден, со траење од 14 дена.

Комбинација од три лека (7 дена)

Кларитромицин 500 mg, два пати на ден, во комбинација со инхибитори на протонската пумпа (во соодветна доза) и амоксицилин 1000 mg, два пати на ден, со траење од 7 дена

Комбинација од три лека (7 дена)

Кларитромицин 500 mg, два пати на ден, во комбинација со инхибитори на протонската пумпа (во соодветна доза) и метронидазол 400 mg, два пати на ден, со траење од 7 дена.

Комбинација од три лека (7-10 дена)

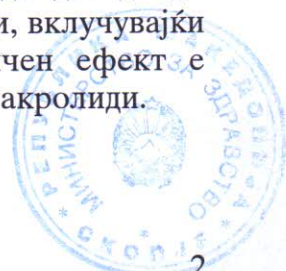
Кларитромицин 500 mg, два пати на ден, во комбинација со амоксицилин 1000 mg, два пати на ден, и омепразол 20 mg, еднаш на ден, со траење од 7 до 10 дена.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон кларитромицин, кон други составни компоненти на лекот или кон други макролидни антибиотици.

Контраиндицирана е истовремена употреба на кларитромицин и ергот алкалоиди.

Кларитромицин не смее да се дава истовремено со терфенадин, цисаприд, пимозид. Нивна истовремена примена може да доведе до зголемување на нивото на терфенадин, цисаприд, пимозид во крвта и да доведе до продолжување на QT интервалот и појава на срцеви аритмии, вклучувајќи и вентрикуларна фибрилација и *torsades de pointes*. Сличен ефект е забележан при истовремена употреба на астемизол и други макролиди.



4.4.МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Кларитромицин не треба да се дава на бремени жени без претходна процена на односот помеѓу користа и ризикот од примената на лекот, посебно за време на првиот триместар.

Кларитромицин во најголем дел се елиминира преку црниот дроб и бубрезите. Потребно е да се превземат посебни мерки на претпазливост кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб или бубрезите, како и кај пациенти кои истовремено примаат потенцијално хепатотоксични лекови.

Можна е вкрстена резистенција меѓу кларитромицин и другите макролидните антибиотици, како и со линкомицин и клиндамицин.

Долготрајна примена на кларитромицин може да доведе до суперинфекција со резистентни микроорганизми. Во пост-маркетиншкиот период, пријавени се случаи на токсичност при истовремена употреба на колхицин и кларитромицин, посебно кај постари пациенти и пациенти со бубрежна инсуфициенција од кои некои со летален исход (видете дел 4.5.).

Зимбактар филм-обложените таблети како помошна супстанција содржат пропиленгликол, кој може да предизвика симптоми слични на симптомите што се јавуваат при консумација на алкохол.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ

Резултатите од клиничките испитувања укажуваат на постоење на умерено, но статистички значајно зголемување на концентрацијата на теофилин и карбамазепин во крвта при нивна истовремена примена со кларитромицин.

Употребата на кларитромицин, како и на други макролидни антибиотици кај пациенти кои се на терапија со лекови кои се метаболизираат преку системот на цитохром P-450 (пр. цилостазол, метилпреднизолон, орални антикоагулантни лекови, хинидин, силденафил, ергот алкалоиди, алпразолам, триазолам, мидазолам, дизопирамид, ловастатин, фенитоин, циклоспорин, такролимус, винбластин, валпроат и рифабутин) може да доведе до зголемување на серумските нивоа на овие лекови.

Истовремена употреба на дигоксин и кларитромицин може да доведе до потенцирање на дејството на дигоксинот и затоа е потребно следење на нивото на овој лек во серумот.

Кај возрасни пациенти кои се инфицирани со HIV, истовремена употреба на кларитромицин и зидовудин може да доведе до намалување на стабилната концентрација на зидовудин во серумот, заради интеракција на овие два лека на ниво на ресорпција. Ова може да се избегне со давање на кларитромицин и зидовудин во определен временски интервал. Ваквата интеракција не е забележана кај деца инфицирани со HIV кои примиле суспензија на кларитромицин со зидовудин и дидеоксинизин.

Истовремено давање на кларитромицин со ритонавир резултира со зголемување на AUC, C_{max} и C_{min} на кларитромицин. Кларитромицин има голема терапевтска ширина и ако функцијата на бубрезите е нормална, не е потребно прилагодување на дозата на лекот. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција дозата треба соодветно да се прилагоди, според износот на клиренсот на креатинин:

- кај пациенти со клиренс на креатинин од 30-60 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 50% ;



- кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%.
- Ритонавир не треба да се дава истовремено со кларитромицин ако дневната доза на кларитромицин е поголема од 1 g.
- Интеракции на еритромицин и кларитромицин со други лекови кои се одвиваат преку CYP3A комплексот се :
- ретко, појава на рабдомиолиза, при истовремено давање на кларитромицин и инхибитори на HMG-CoA редуктаза, како што се ловастатин и симвастатин;
 - појава на *torsades de pointes* при истовремена примена на кларитромицин и хинидин или дизопирамид, што бара следење на нивоата на овие лекови за време на терапијата со кларитромицин;
 - истовремено давање на кларитромицин и ерготамин и дихидроксиерготамин може да резултира со појава на акутна ерготоксичност која се карактеризира со вазоспазми и исхемија на екстремитетите и други ткива, вклучувајќи го и централниот нервен систем (видете дел 4.3.);
 - пријавени се случаи на токсичност при истовремена употреба на колхицин и кларитромицин, посебно кај постари пациенти и пациенти со бубрежна инсуфициенција. Колхицинот претставува супстрат за CYP3A и за Р-гликопротеинот (Pg). Кларитромицин и останатите макролиди се инхибитори на CYP3A и затоа истовременото давање на колхицин со кларитромицин може да доведе до зголемување на нивоата на колхицин и на неговата токсичност. Потребно е следење на ваквите пациенти.
 - Нема сознанија за клинички значајни интеракции помеѓу кларитромицин и инхибитори на протонската пумпа.

4.6.БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Не се направени студии за проценка на штетните ефекти на кларитромицин за време на бременост и лактација.

Испитувањата извршени врз животни укажуваат на појава на ембриотоксичност при употреба на дози од лекот за кои е јасно утврдено дека предизвикуваат токсични ефекти кај гравидните женки.

Кај бремени жени и доилки, кларитромицин може да се дава само ако според проценка на доктор тоа е неопходно потребно, односно потенцијалната корист од примената на лекот го надминува ризикот за плодот.

Кларитромицин се излучува во млекото на жени кои дојат.

4.7.ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

Нема податоци дека лекот влијае на способноста за управување на моторни возила и работа со машини.

4.8.НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се класифицирани според тоа колку често се јавуваат на следниот начин: многу чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); не толку чести ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); ретки ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); многу ретки ($< 0,01\%$).

Нарушена функција на гастроинтестинален систем:

често: наузеа, дијареа, повраќање и абдоминална болка.

многу ретко: псевдомембранозен колитис-може да варира од блага до многу тешка форма која го загрозува животот на пациентот, панкреатитис.

Промени во устата:

често: стоматит, глосит, дисколорација на јазикот и орална монилијаза.

Нарушување на централниот и периферниот нервен систем:

често: главоболка

ретко: конвулзии.

многу ретко: транзиторни несакани дејства врз нервниот систем како: парестезија, вртоглавица, анксиозност, несоница, кошмари, тинитус, конфузија, дезориентација, халуцинации, психоза, деперсонализација на личноста.

Промени на кожата:

не толку често: алергиски реакции во форма на уртикарија и благи ерупции по кожата.

Имунолошки нарушувања:

не толку често: ангиоедем и анафилакса.

многу ретко: Steven-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Хепатобилијарни нарушувања:

не толку често: како и при примена на останатите макролиди, може да дојде до нарушување на функцијата на хепарот (обично со реверзибилна природа), вклучувајќи и променети функционални хепатални тестови, хепатит и холестаза, со или без жолтица.

многу ретко: тешка дисфункција на хепарот и фатална хепатална инсуфициенција.

Мускулоскелетни нарушувања:

не толку често: артралгија и миалгија.

Нарушена функција на бубрези:

многу ретко: интерстицијален нефритис, инсуфициенција на бубрези.

Метаболни нарушувања:

не толку често: зголемено ниво на креатинин во серум.

многу ретко: хипогликемија.

Хематолошки нарушувања:

многу ретко: изолирани случаи на леукемија и тромбоцитопенија



Нарушувања на кардиоваскуларниот систем:

многу ретко: продолжување на QT интервалот, вентрикуларна тахикардија, *torsades de pointes*.

Осџанатио:

често: транзиторни промени на осетот за мирис и вкус, реверзибилна дисколорација на забите.

многу ретко: реверзибилно губење на косата кое се повлекува со прекин на терапијата.

Несакани дејства кај имунокомпромитирани пациенти:

Кај пациенти кои имаат AIDS и други имунокомпромитирани пациенти кои примале високи дози на кларитромицин подолг период за лекување на инфекции предизвикани со микобактериум, тешко е да се разликуваат несаканите дејства на кларитромицин од знаците и симптомите на основната болест.

Кај возрасни пациенти, кај кои вкупната дневна доза на кларитромицин изнесува 1000 mg и 2000 mg, најчести пријавени несакани дејства се: науzea, повраќање, болка во абдомен, дијареа, флатуленција, осип, главоболка, констипација, зголемени нивоа на SGOT и SPGT, промена во сетилата за вкус и слух.

Несакани дејства кои ретко се јавуваат се: диспнеа, несоница, сува уста.

Кај пациентите кои примале 1000 mg и 2000 mg кларитромицин несаканите дејства на лекот се јавуваат за 3-4 пати почесто во однос на пациентите кои примиле кларитромицин во вкупна дневна доза од 4000 mg.

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОТ

Податоците покажуваат дека при предозирање со кларитромицин главни симптоми се од страна на гастроинтестиналниот тракт. Кај пациент кој боледувал од биполарна депресија и кој примил 8g кларитромицин, дошло до промена на менталниот статус, појава на параноидно однесување, хипокалиемија и хипоксемија. Терапијата е превземање на мерки за што побрза елиминација на неапсорбираниот лек и симптоматска терапија. Како и кај останатите макролидни антибиотици, употребата на хемодијализа или перитонеална дијализа е од мало значење.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

Фармакотерапевтска група: макролиден антибиотик.

АТС код: J01FA09

5.1. Фармакодинамички податоци

Кларитромицин е полусинтетски макролиден антибиотик кој своето антибактериско дејство го изразува со врзување за 50S подединицата на рибозомот и како последица се јавува инхибиција на синтезата на протеините и престанок на нормалните функции на клетката.

Кларитромицинот има широк спектар на дејство на голем број аеробни и анаеробни грам-позитивни и грам-негативни бактерии.

Главниот метаболит на кларитромицинот кај човекот и другите примати е 14-ОН-кларитромицин и тој поседува антибактериско дејство. Ова дејство



е еднакво или двапати помало во однос на антибактериското дејство на самиот кларитромицин кон повеќето микроорганизми освен за *H.influenzae*. Кај *H.influenzae* активноста на 14-ОН-кларитромицинот е двапати поголема во однос на самиот кларитромицин.

Зимбактар филм-обложените таблети во ин витро услови се активни против следните микроорганизми:

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (соеви осетливи на метицилин), *Streptococcus pyogenes* (бета-хемолитичен стрептокок од група А), алфа-хемолитичен стрептокок (вириданс 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*.

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Останати микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamidia pneumoniae*.

Анаероби: на макролиди осетлив *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*, *Propionstreptococcus species*, *Propionbacterium acnes*.

Зимбактар филм-обложените таблети поседува бактерицидна активност против следните соеви на бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter species*.

Активноста на кларитромицинот против *Helicobacter pylori* е поголема во услови на неутрален рН во однос на кисела средина т.е ниска вредност на рН.

5.2. Фармакокинетички податоци

Кларитромицинот после перорална употреба се ресорбира брзо и добро од гастроинтестиналниот тракт и на вкупниот обем на апсорпција не влијае значајно присуството на храна. Поради ефектот на прв премин преку хепарот релативната биолошка расположивост сепак изнесува 50-55%.

Вкупниот профил на лекот се вклопува во фармакокинетичкиот модел кој го карактеризира нелинеарност, дозна зависност, и можност на сатурација преку вообичаените патишта на метаболизам. Со метаболизирање при првиот премин, преку хепарот се создава микробиолошки активен метаболит, 14-ОН-кларитромицин.

Максималните концентрации на кларитромицин во крвта се постигнуваат после 2-3 часа. Времето на постигнување на максимална концентрација на активниот метаболит, 14-хидроксикларитромицин е блиску на она што е одредено за кларитромицин.

Со влез во циркулацијата, кларитромицинот се врзува за протеините во плазмата во процент кој варира од 40% до 70%, а во високи концентрации е присутен во составот на фагоцитите кои активно го транспортираат до жариштето на инфекцијата. Добро преминува во ткивата и во телесните течности, каде што концентрацијата му е поголема отколку во крвта, што е главен предуслов за ефикасното антибактериско дејство на кларитромицинот.



Кларитромицинот се метаболизира во хепарот, а се излачува преку жолчката со фецес. Дваесет до 30% од апсорбираниот кларитромицин, како и 10%-15% од создадениот активен метаболит се елиминира неразграден преку урината. Полувремето на елиминација на кларитромицинот варира од 3 до 7 часа, додека биолошкиот полуживот на 14-хидроксикларитромицинот е малку подолг (7-9 часа). Вообичаените односи на нивото на лекот и метаболитите, како и биолошките полувремиња се изменети во случај на бубрежна или хепатална инсуфициенција.

5.3.Предклинички податоци за безбедност на лекот

Испитувањата на животни, во траење од 4 недели, укажуваат дека токсичноста на кларитромицин зависи од дозата на лекот и траењето на терапијата. Кај сите видови на кои се вршени испитувања, првите знаци на токсичност се забележани на хепарот, каде што кај кучињата и мајмуните може да се запазат лезии после 14 дена од примената на лекот. Токсичната доза изнесува 300 mg/kg/ден. Освен на хепарот знакови на токсичност може да се запазат на желудникот, тимусот и други лимфоидни ткива, како и на бубрезите. При примена на доза од 400 mg/kg/ден, кај некои кучиња и мајмуни дошло до појава на преципитати на рожницата и/или едем на рожницата.

Ин виџро и *ин виво* испитувањата покажаа дека кларитромицинот нема генотоксичен потенцијал.

Студиите за токсичност врз репродуктивните процеси покажаа дека по интравенска примена на кларитромицин кај зајаци во доза која е двапати поголема од тераписките дози, како и по перорална примена на кларитромицин кај мајмуни во доза која е десет пати поголема од тераписката доза, доаѓа до зголемување на инциденцата на спонтани абортуси. Во испитувањата кај стаорци не се забележани ембриотоксично и тератогено дејства. Сепак во две студии кај стаорци на кои е давано е 150 mg/kg/ден кларитромицин забележана е појава на кардиоваскуларни малформации. Кај глувци кај кои е применета 70 пати поголема доза во однос на тераписката, дошло до појава на расцеп на непцето, со инциденца која варира од 3 до 30%.

Утврдено е дека кларитромицинот преоѓа во млекото на испитуваните животни.

Кај глувци и стаорци стари 3 дена, вредностите на LD₅₀ биле приближно еднакви на половина од LD₅₀ кај возрасните животни. Животните во јувенилниот период имале сличен профил на токсичност како и зрели единки од истиот вид, иако во некои студии е забележана зголемена нефротоксичност кај новородените стаорци. Кај животните во јувенилниот период е забележано и благо намалување на бројот на еритроцити, тромбоцити и леукоцити.

6.ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1.ЕКСЦИПИЕНСИ

- *јадро*: микрокристална, силиконизирана целулоза, натриум-кроскармелоза, повидон К-30, prosolv SMCC 90, магнезиум стеарат.



- филм-обложување: хипромелоза бср, талк, титаниум диоксид, Neelilake Quinoline Yellow Lake C.I.47005:1, пропиленгликол

6.2.ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3.РОК НА УПОТРЕБА

2 години.

Лекоџ не смее да се уџоџребува џосле исџекоџ на рокоџ на уџоџреба означен на џакувањеџо.

6.4.НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА !

6.5.ПАКУВАЊЕ

- ZYMBAKTAR 250 mg филм-обложени таблети : блистер пакување (PVC/PVdC-AL) со 14 таблети по 250 mg.
- ZYMBAKTAR 500 mg филм-обложени таблети : блистер пакување (PVC/PVdC-AL) со 14 таблети по 500 mg.

6.6. ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА УНИШТУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИОТ ЛЕК ИЛИ ОСТАТОЦИ ОД ЛЕКОТ

Неупотребениот лек се уништува во согласност со важечките локални прописи.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ПРАВАТА ОД ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: НЕМОФАРМ АД, Београдски пут б.б., 26300, Вршац, Република Србија.

Место на производство: НЕМОФАРМ KONCERN ZORKA PHARMA A.D., ул. Хајдук Вељкова бб, Шабац, Р.Србија

Носител на одобрението за промет: ХЕМОФАРМ АД, Фармацевтско-Хемиска Индустрија, Претставништво Скопје, ул.Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Република Македонија.

8.БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ (SPC)

Ноември 2008 година.

