

up

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот

MERISTAT-SANOVEL MR (МЕРИСТАТ-САНОВЕЛ МР) 500 mg

Таблети со модифицирано ослободување

2. Квалитативен и квантитативен состав

Активна супстанција:

Кларитромицин 500.00 mg

Помошни состојки:

Лактоза монохидрат 260,0 mg

Сахарин натриум 0,5 mg

FD&C жолт бр.5 (E102) 0,22 mg

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. Фармацевтска форма

Таблети со модифицирано ослободување, овални со жолта боја, обележани со "S" (од една страна).

4. КЛИНИЧКИ ДЕЛ

4.1 Терапевтски индикации

MERISTAT-SANOVEL MR е индициран за третман кај возрасни и адолесценти (постари од 12 години) со благо до умерено тешки инфекции предизвикани од микроорганизми осетливи на кларитромицин и кај кои може да се примени перорална терапија:

- Инфекции на горниот респираторен тракт, како што се воспаление на синусите и фарингитис предизвикани од Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae и Streptococcus;
- Инфекции на долниот респираторен тракт како што се пневмонија и хроничен бронхитис предизвикани од Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumonia и Chlamydia pneumonia;
- Инфекции на кожата и меките ткива, како што фоликулитис, целулитис и еризипел предизвикани од Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.

Официјалниот водич за соодветна употреба на антимикробни активни супстанции мора да се почитува кога се администрираат MERISTAT-SANOVEL MR таблетите.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

Вообичаената препорачана доза на MERISTAT-SANOVEL MR таблети кај возрасни е една таблета од 500 mg дневно земени со оброк. При потешки инфекции, дозата може да се зголеми на две таблети од 500 mg (1000 mg) еднаш дневно.

Табела за дозирање кај возрасни пациенти, постари пациенти и деца на 12 годишна возраст

Инфекции	Доза	Времетраење на лекувањето
Фарингитис	500 mg или при посериозни инфекции 1000 mg (2x500 mg) дневно.	5 – 14 дена
Акутен максиларен синуситис		6 – 14 дена
Акутна ексацербација на хроничен бронхитис		5 – 14 дена
Во заедница стекната пневмонија		6 – 14 дена
Неkomplицирани инфекции на кожа и меко ткиво		5 – 14 дена



[Handwritten signature]

Освен кај интрахоспитална-стекната пневмонија и воспаление на синусите каде се потребни 6-14 дена лекување, вообичаеното траење на третманот е 5-14 дена.

Начин на употреба:

MERISTAT-SANOVEL MR таблетите треба да се проголтаат цели, да не се кршат и цвакаат, во исто време секој ден.

Специјални популации

Пациенти со бубрежно / хепатално оштетување

Кај пациенти со ренално оштетување со клиренс на креатинин помал од 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за половина, односно 250 mg еднаш на ден или 250 mg два пати на ден при потешки инфекции. Но таблетата не може да се подели, дозата не може да се намали од 500 mg на ден, па MERISTAT-SANOVEL MR таблетите не треба да се користат кај оваа популација на пациенти (види дел 4.3).

Кај пациенти со умерено ренално оштетување со клиренс на креатинин помал од 30-60ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%, најмногу една таблета со модифицирано ослободување на ден.

Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб треба да се постапува внимателно за време на администрацијата на кларитромицин. Кларитромицин се применува без прилагодување на дозата кај пациенти со нормална бубрежна функција, а со нарушена функција на црниот дроб.

Деца

MERISTAT-SANOVEL MR не е тестиран во група на деца помлади од 12 години.

Постари пациенти

Кај постари пациенти со тешко оштетување на бубрезите, треба да се прилагоди дозата.

4.3 Контраиндикации

Лекарот не треба да препише кларитромицин кај бремените жени без внимателна проценка на придобивките наспроти ризикот од употреба, особено во текот на првите три месеци од бременоста (види дел 4.6).

Потребна е претпазливост кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција (види дел 4.2).

Кларитромицинот главно се метаболизира преку црниот дроб. Затоа е неопходна посебна претпазливост да се применува во спроведувањето на овој антибиотик кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб. Внимателно треба да се администрира кларитромицинот и кај пациенти со умерени до тешки бубрежни оштетувања.

Пријавени се случаи на фатална хепатална инсуфициенција (види дел 4.8). Кај некои од тие пациенти можно е да имале претходно постоечка хепатална болест или може земале други хепатотоксични лекови. Пациентите треба да се посоветуваат да престанат со лекувањето и да се јават кај нивниот лекар доколку развијат знаци и симптоми на хепатална болест како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус, надуеност на stomакот.

Псевдомембранозен колитис е забележан при примена на речиси сите антибактериски агенси, вклучувајќи и макролиди и може да се движи во форма од блага до опасна по живот. *Clostridium difficile*-поврзана дијареа (CDAD) е пријавена при употреба на речиси сите антибактериски агенси, меѓу кои и кларитромицин и може да варира во сериозноста од блага дијареа до фатален колитис. Третманот со антибактериски агенси ја менува нормалната флора на дебелото црево што може да доведе до прекумерен раст на *C. difficile*. CDAD мора да се следи кај сите пациенти кои манифестираат дијареа при употреба на антибиотици. Внимателна медицинска историја е



потребна бидејќи состојби на CDAD се пријавени по повеќе од два месеци по администрација на антибактериските агенси. Затоа, прекин на терапијата со кларитромицин треба да се спроведе, без оглед на индикацијата. Микробиолошко тестирање треба да се изврши и да се започне со соодветен третман. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката треба да се избегнуваат.

Постојат пост-маркетиншки извештаи на колхицинска токсичност при истовремена употреба на кларитромицин и колхицин, особено кај постарите лица, од кои некои се пациенти со бубрежна инсуфициенција. Смртните случаи се пријавени кај некои од тие пациенти (види дел 4.5). Истовремена примена на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (види дел 4.3).

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин и триазолобензодиазепини, како што се триазолам и мидазолам (види дел 4.5).

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин со други ототоксични лекови, особено со аминокликозиди. Следење на вестибуларните и аудитивните функции треба да се врши за време и после третманот.

Поради ризикот за продолжување на QT интервалот, кларитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со коронарна артериска болест, тешка срцева инсуфициенција, хипомагнезмија, брадикардија (<50 удари во минута) или кога се администрира со други медицински производи поврзани со продолжување на QT интервалот (види дел 4.5).

Кларитромицин не смее да се користи кај пациенти со вродени или стекнати документирани QT пролонгирања или историја на вентрикуларна аритмија (види дел 4.3).

Пневмонија:

Со оглед на појавата на отпорност на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, важно е да се направи тестирање на сензитивноста кога се препишува кларитромицин за лекување на пневмонија стекната во заедница. При стекната пневмонија во болнички услови, кларитромицин треба да се користи во комбинација со дополнителни соодветни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена сериозност:

Овие инфекции се најчесто предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, од кои и двете може да бидат отпорни на макролиди. Затоа, важно е да се изврши тестирање на осетливоста. Во случаи каде што не можат да се користат бета-лактамски антибиотици (на пример алергија), друг антибиотик како што е клиндамицин може да биде лек од прв избор. Во моментот, макролидите се употребуваат во терапија само на некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се оние предизвикани од *Corynebacterium minutissimum*, акни, еризипел и во ситуации каде што не може да се примени терапија со пеницилин.

Во случај на тешки акутни реакции на преосетливост, како што се анафилакса, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, DRESS и Henoch-Schonlein пурпура, кларитромицин терапијата треба да се прекине веднаш и итно да се спроведе соодветен третман.

Кларитромицин треба да се користи со претпазливост кога се администрира истовремено со лекови кои ги индуцираат цитохром CYP3A4 ензимите (види дел 4.5).

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици):

Истовремена употреба на кларитромицин со ловастатин и симвастатин е контраиндицирана (види дел 4.3). Треба да се внимава кога се препишува кларитромицин со другите статини. Кај пациентите кои земале кларитромицин и статини имало појава на рабдомиолиза. Пациентите треба да се следат поради знаци и симптоми на миопатија.

Во ситуации каде што не може да се избегне истовремената употреба на кларитромицин со статини, се препорачува да се пропише најниска доза на статин. Треба да се разгледа и примената на статин чиј метаболизам не зависи од CYP3A (на пример флувастатин) (види дел 4.5).

Перорални хипогликемични лекови / инсулин:



Истовремената употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични лекови (како што е сулфонилириас) и / или инсулин може да резултира со значајна хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на гликозата (види дел 4.5).

Перорални антикоагуланси:

Постои ризик од сериозни крварења и значајни зголемувања на INR нивото и протромбинското време кога кларитромицин се администрира со варфарин (види дел 4.5). Поради ова INR и протромбинското време треба често да се набљудуваат кај пациентите кои примаат кларитромицин и орални антикоагуланси истовремено.

Употребата на антимикробна терапија, како што е со кларитромицин, за лекување на инфекција со *H. pylori* може да е селективна за организми резистентни на лекови.

Долготрајната употреба како и со другите антибиотици може да резултира со колонизација со зголемен број на не-осетливи бактерии и габи. Ако се појават суперинфекции треба да се воспостави соодветна терапија.

Внимание треба да се посвети на можноста за вкрстена отпорност помеѓу кларитромицин и другите макролидни лекови, како и линкомицин и клиндамицин.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Лекарот не треба да препише кларитромицин кај бремените жени без внимателна проценка на придобивките наспроти ризикот од употреба, особено во текот на првите три месеци од бременоста (види дел 4.6).

Потребна е претпазливост кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција (види дел 4.2).

Кларитромицинот главно се метаболизира преку црниот дроб. Затоа е неопходна посебна претпазливост да се применува во спроведувањето на овој антибиотик кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб. Внимателно треба да се администрира кларитромицинот и кај пациенти со умерени до тешки бубрежни оштетувања.

Пријавени се случаи на фатална хепатална инсуфициенција (види дел 4.8). Кај некои од тие пациенти можно е да имале претходно постоечка хепатална болест или може земале други хепатотоксични лекови. Пациентите треба да се посоветуваат да престанат со лекувањето и да се јават кај нивниот лекар доколку развијат знаци и симптоми на хепатална болест како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус, надуеност на stomакот.

Псевдомембранозен колитис е забележан при примена на речиси сите антибактериски агенси, вклучувајќи и макролиди и може да се движи во форма од блага до опасна по живот. *Clostridium difficile*-поврзана дијареа (CDAD) е пријавена при употреба на речиси сите антибактериски агенси, меѓу кои и кларитромицин и може да варира во сериозноста од блага дијареа до фатален колитис. Третманот со антибактериски агенси ја менува нормалната флора на дебелото црево што може да доведе до прекумерен раст на *C. difficile*. CDAD мора да се следи кај сите пациенти кои манифестираат дијареа при употреба на антибиотици. Внимателна медицинска историја е потребна бидејќи состојби на CDAD се пријавени по повеќе од два месеци по администрација на антибактериските агенси. Затоа, прекин на терапијата со кларитромицин треба да се спроведе, без оглед на индикацијата. Микробиолошко тестирање треба да се изврши и да се започне со соодветен третман. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката треба да се избегнуваат.

Постојат пост-маркетиншки извештаи на колхицинска токсичност при истовремена употреба на кларитромицин и колхицин, особено кај постарите лица, од кои некои се пациенти со бубрежна инсуфициенција. Смртните случаи се пријавени кај некои од тие пациенти (види дел 4.5). Истовремена примена на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (види дел 4.3).

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин и триазолобензодиазепини, како што се триазолам и мидазолам (види дел 4.5).

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин со други ототоксични лекови, особено со аминокликозиди. Следење на вестибуларните и аудитивните функции треба да се врши за време и после третманот.



Поради ризикот за продолжување на QT интервалот, кларитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со коронарна артериска болест, тешка срцева инсуфициенција, хипомагнезмија, брадикардија (<50 удари во минута) или кога се администрира со други медицински производи поврзани со продолжување на QT интервалот (види дел 4.5). Кларитромицин не смее да се користи кај пациенти со вродени или стекнати документирани QT пролонгирања или историја на вентрикуларна аритмија (види дел 4.3).

Пневмонија:

Со оглед на појава на отпорност на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, важно е да се направи тестирање на осетливоста кога се препишува кларитромицин за лекување на пневмонија стекната во заедница. При стекната пневмонија во болнички услови, кларитромицин треба да се користи во комбинација со дополнителни соодветни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена сериозност:

Овие инфекции се најчесто предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, од кои и двете може да бидат отпорни на макролиди. Затоа, важно е да се изврши тестирање на осетливоста. Во случаите каде што не можат да се користат бета-лактамски антибиотици (на пример алергија), друг антибиотик како што е клиндамицин може да биде лек од прв избор. Во моментот, макролидите се употребуваат во терапија само на некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се оние предизвикани од *Corynebacterium minutissimum*, акни, еризипел и во ситуации каде што не може да се примени терапија со пеницилин.

Во случај на тешки акутни реакции на преосетливост, како што се анафилакса, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, DRESS и Henoch-Schonlein пурпура, кларитромицин терапијата треба да се прекине веднаш и итно да се спроведе соодветен третман.

Кларитромицин треба да се користи со претпазливост кога се администрира истовремено со лекови кои ги индуцираат цитохром CYP3A4 ензимите (види дел 4.5).

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици):

Истовремена употреба на кларитромицин со ловастатин и симвастатин е контраиндицирана (види дел 4.3). Треба да се внимава кога се препишува кларитромицин со другите статини. Кај пациентите кои земале кларитромицин и статини имало појава на рабдомиолиза. Пациентите треба да се следат поради знаци и симптоми на миопатија.

Во ситуации каде што не може да се избегне истовремената употреба на кларитромицин со статини, се препорачува да се препише најниска доза на статин. Треба да се разгледа и примената на статин чиј метаболизам не зависи од CYP3A (на пример флувастатин) (види дел 4.5).

Перорални хипогликемични лекови / инсулин:

Истовремената употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични лекови (како што е сулфонилириас) и / или инсулин може да резултира со значајна хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на гликозата (види дел 4.5).

Перорални антикоагуланси:

Постои ризик од сериозни крварења и значајни зголемувања на INR нивото и протромбинското време кога кларитромицин се администрира со варфарин (види дел 4.5). Поради ова INR и протромбинското време треба често да се набљудуваат кај пациентите кои примаат кларитромицин и орални антикоагуланси истовремено.

Употребата на антимикробна терапија, како што е со кларитромицин, за лекување на инфекција со *H. pylori* може да е селективна за организми резистентни на лекови.

Долготрајната употреба како и со другите антибиотици може да резултира со колонизација со зголемен број на не-осетливи бактерии и габи. Ако се појават суперинфекции треба да се воспостави соодветна терапија.

Внимание треба да се посвети на можноста за вкрстена отпорност помеѓу кларитромицин и другите макролидни лекови, како и линкомицин и клиндамицин.



F.D&C жолт бр.5:

MERISTAT-SANOVEL MR таблетите содржат F.D&C жолт бр.5 (E102), која може да предизвика алергиски реакции.

Лактоза:

MERISTAT-SANOVEL MR таблетите содржат лактоза. Ако Ви е кажано од Вашиот лекар дека не поднесувате некои шеќери, контактирајте го Вашиот лекар пред да ги земете MERISTAT-SANOVEL MR таблетите.

Натриум:

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) по таблета. Во овој случај треба да се внимава кај пациенти со контролирана диета со натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и 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 примаат кларитромицин и цисаприд истовремено забележано е зголемено ниво на цисаприд. Ова може да резултира со продолжување на QT интервалот и срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и Torsades de pointes. Слични ефекти се забележани кај пациенти кои земаат истовремено кларитромицин и пимозид (види дел 4.3).

Забележано е дека макролидите го менуваат метаболизмот на терфенадин што резултира со зголемување на нивото на терфенадин кое понекогаш може да биде поврзано со срцеви аритмии, како и QT пролонгирање, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и Torsades de pointes (види дел 4.3). Во една студија со 14 здрави доброволци, истовремената администрација на кларитромицин и терфенадин резултирала со 2 до 3 пати зголемување на серумското ниво на ацидниот метаболит на терфенадин и со пролонгирање на QT интервалот при што ефектот од оваа појава не бил клинички детектиран. Слични ефекти биле забележани со истовремена администрација на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Пост-маркетиншките извештаи укажуваат на тоа дека истовремената употреба на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин е поврзан со акутна ергот-токсичност која се карактеризира со вазоспазам и исхемија на екстремитетите и други ткива вклучувајќи го и централниот нервен систем. Истовремена примена на кларитромицин и овие лекови е контраиндицирана (види дел 4.3).

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици)

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (види дел 4.3), бидејќи овие статини главно се метаболизираат преку CYP3A4 и истовремен третман со кларитромицин ја зголемува нивната концентрација во плазмата, со што се зголемува ризикот од миопатија вклучувајќи рабдомиолиза. Извештаи за рабдомиолиза постојат за пациентите кои земале кларитромицин истовремено со овие статини. Ако терапијата со кларитромицин е неопходна, третманот со симвастатин или ловастатин мора да се прекине за време на лекувањето.

Треба да се внимава кога се препишува кларитромицин со статини. Во ситуации каде што не може да се избегне истовремената употреба на кларитромицин со статини, се препорачува да се примени најниска доза на статин. Треба да се разгледа и примената на статин чиј метаболизам не зависи од



СYP3A (на пример флувастатин). Пациентите треба да се следат поради знаци и симптоми на миопатија.

Ефекти на други лекови врз кларитромицин

Лекови кои се индуктори на СYP3A (на пример: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарионот) може да го индуцираат метаболизмот на кларитромицин. Ова може да резултира со суб-терапевтски нивоа на кларитромицин и намалена ефикасност. Исто така, може да биде потребно да се следат плазма нивоата на СYP3A индукторите, бидејќи тие може да се зголемат како резултат на инхибиција на СYP3A од страна на кларитромицинот (видете ги исто така релевантните податоци за тоа како да се употребуваат СYP3A4 индукторите). Истовремената употреба на рифабутин и кларитромицин резултира со зголемување на рифабутин и намалување на кларитромицин серумските нивоа, со што се зголемува ризикот од увеитис.

За следниве лекови е познато или се претпоставува дека влијаат на концентрацијата на кларитромицин во циркулацијата при што може да е потребно прилагодување на дозата или разгледување на алтернативни третмани.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Лековите кои се силни индуктори на цитохром P450 системот како што се ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин, и рифапентин може да го забрзаат метаболизмот на кларитромицин, а со тоа доведуваат до намалување на плазматските концентрации на кларитромицин, а зголемување на оние на 14-ОН-кларитромицин метаболит, кој е исто така микробиолошки активен. Бидејќи микробиолошките активности на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин се различни за различни бактерии, посакуваниот терапевтски ефект на кларитромицинот може да се наруши при истовремена примена на кларитромицин и ензимски индуктори.

Етравирин

Кларитромицинската концентрација е намалена од етравирин. Сепак, концентрациите на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин, беа зголемени. Бидејќи 14-ОН-кларитромицин има намалена активност кон *Mycobacterium avium complex* (MAC), целокупната активност против овој патоген може да се измени, затоа треба да се примени алтернативен третман на кларитромицин за MAC.

Флуконазол

Истовремената употреба на флуконазол 200 mg на ден и кларитромицин 500 mg два пати на ден кај 21 здрави доброволци довеле до зголемување на средната steady-state минимална концентрација кларитромицин (C_{min}) и површината под кривата (AUC) на 33% и 18% соодветно. Steady-state концентрациите на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин не биле значајно променети при истовремена администрација со флуконазол. Не е потребно прилагодување на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Фармакокинетската студија покажа дека истовремена употреба на ритонавир 200 mg на секои осум часа и кларитромицин 500 mg на секои 12 часа, резултираше во забележлива инхибиција на метаболизмот на кларитромицин. Кларитромицин St_{max} е зголемена за 31%, C_{min} е зголемена за 182% и AUC е зголемена за 77% со истовремена примена на ритонавир. Било забележано суштински комплетно инхибирање на формирањето на 14-ОН-кларитромицин. Поради големата терапевтска ширина не е потребно намалување на дозата на кларитромицин кај пациенти со нормална бубрежна функција. Сепак, кај пациенти со ренално оштетување, треба да се земат предвид следните прилагодување на дозата: за пациенти со CLCR 30-60 ml / мин дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. За пациенти со CLCR <30 ml / мин дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%. Дози на кларитромицин поголеми од 1 g / ден не треба да се администрираат со ритонавир.

Слично прилагодување на дозата треба да се примени кај пациенти со намалена бубрежна функција кога ритонавир се користи за подобрување на фармакокинетиката заедно со други ХИВ



протеаза инхибитори вклучувајќи атазанавир и сакинавир (видете го делот подолу, двојни интеракции со други лекови).

Дејство на кларитромицин врз други лекови

СУР3А-базни интеракции

Истовремена администрација на кларитромицин, кој го инхибира СУР3А и некој лек кој примарно се метаболизира преку СУР3А може да резултира со покачување на концентрациите на лекот што може да го зголеми или да го продолжи терапевтскиот ефект и несаканите ефекти на тој лек. Кларитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои примаат терапија со други лекови за кои се знае дека се СУР3А супстрати, особено ако СУР3А супстратот има тесни граници на сигурност (на пример, карбамазепин) и / или супстратот се метаболизира интензивно со овој ензим.

Треба да се примени прилагодување на дозата, и кога е можно, серумските концентрации на лекови кои се метаболизираат главно од СУР3А треба внимателно да се следат кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин.

Познато е или се претпоставува дека следниве лекови или класи на лекови се метаболизираат преку истиот СУР3А изозим: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цисаприд, циклоспорин, дисопирамид, ергот алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, орални антикоагуланти (на пример варфарин, види дел 4.4), пимозид, кинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сирилимус, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин. Лекови вклучени во интеракција со слични механизми преку други изозими во рамките на системот на цитохром Р450 се и фенитоин, теофилин и валпроат.

Антиаритмици

Во пост-маркетиншки извештаи се забележани случаи на Torsades de pointes при истовремена употреба на кларитромицин и кинидин или дисопирамид. При истовремена употреба на кларитромицин со овие лекови електрокардиограмот треба внимателно да се следи за евентуално продолжување на QT интервалот. Треба да се следат серумските нивоа на кинидин и дисопирамид за време на терапијата со кларитромицин.

Во пост-маркетиншки извештаи забележани се случаи на хипогликемија при истовремена примена на кларитромицин и дисопирамид. Затоа шеќерот во крвта треба да се следи за време на истовремената примена на кларитромицин и дисопирамид.

Орални хипогликемични агенси / Инсулин

Поради инхибиција на ензимот СУР3А од страна на кларитромицинот истовремена употреба на кларитромицинот со одредени хипогликемични лекови како што се натеглинид и репаглинид може да предизвика хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на гликозата.

Омепразол

При употреба на кларитромицин (500 mg на секои 8 часа) во комбинација со омепразол (40 mg на ден) кај здрави возрасни испитаници било забележано плазматските steady-state концентрации на омепразолот се зголемиле (C_{max}, AUC₀₋₂₄ и t_{1/2} биле зголемени за 30%, 89% и 34% соодветно), при истовремена примена на кларитромицин. Средната 24-часовна гастрична pH вредност била 5.2 кога омепразолот бил администриран сам и 5.7 кога омепразол бил администриран со кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Секој од овие фосфодиестераза инхибитори се метаболизира, барем делумно, од СУР3А и СУР3А може да биде инхибиран со истовремена употреба на кларитромицин. Истовремена администрација на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил, најверојатно ќе резултира со зголемување на изложеноста 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

Резултати од клиничките студии укажуваат на тоа дека постои скромно, но статистички значајно ($p \leq 0,05$) зголемување на серумското ниво на теофилин или карбамазепин кога било кој од овие лекови се дава истовремено со кларитромицин. Може да се јави потреба од прилагодување на дозата.

Толтеродин

Примарниот пат на метаболизирање на толтеродин е преку 2D6 изоформата на цитохром P450(CYP2D6). Сепак, во една подгрупа на населението лишен од CYP2D6, идентификуван е начин на метаболизирање преку CYP3A. Кај оваа популациска подгрупа, инхибицијата на CYP3A резултира со значително повисоки серумски концентрации на толтеродин. Може да биде потребно намалување на дозата на толтеродин во присуство на CYP3A инхибитори, како што е кларитромицин кај популација сиромашна со CYP2D6.

Триазолобензодиазепини(алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам се дава истовремено со кларитромицин таблетите (500 mg два пати дневно), AUC на мидазолам се зголемува за 2,7 пати по интравенска администрација на мидазолам и 7-пати по перорална администрација. Истовремена употреба на пероралниот мидазолам и кларитромицин треба да се избегнува. Ако интравенски мидазолам се дава истовремено со кларитромицин, пациентот треба внимателно да се следи за да се овозможи прилагодување на дозата. Истите мерки за претпазливост треба да се превземат и за други бензодиазепини кои се метаболизираат преку CYP3A, вклучувајќи го триазолам и алпразолам. Кај бензодиазепините кои не се зависни од CYP3A за нивно метаболизирање (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинички важна интеракција со кларитромицин е малку веројатна.

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракции помеѓу лековите и ефектите врз централниот нервен систем (ЦНС)(на пример поспаност и конфузија) при истовремената употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентот за евентуално зголемување на фармаколошките ефекти врз ЦНС.

Интеракции со други лекови

Аминогликозиди

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин со други ототоксични лекови, особено со аминогликозиди(види дел 4.4.).

Колхицин

Колхицин е супстрат за CYP3A и Р-гликопротеинот (PGP). Познато е дека кларитромицинот и другите макролиди го инхибираат CYP3A и PGP. Кога кларитромицин и колхицин се администрираат заедно, инхибиција на PGP и/или CYP3A од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на колхицин. Пациентите треба внимателно да се следат за клиничките симптоми на колхицин токсичноста (види дел 4.4.).

Дигоксин

Дигоксин се смета дека е супстрат за Р-гликопротеин (PGP). Познато е дека кларитромицинот го инхибира PGP. Кога кларитромицин и дигоксин се администрираат заедно, инхибиција на PGP со кларитромицин може да доведе до зголемена експозиција на дигоксин. Покачени серумски концентрации на дигоксин кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин и дигоксин истовремено се забележани и во пост-маркетиншките извештаи. Кај некои пациенти може да се појават клинички знаци на токсичност од дигоксин како што се потенцијално фаталните аритмии. Серумските концентрации на дигоксин треба внимателно да се следат додека пациентите истовремено примаат дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Истовремена перорална администрација на таблетите кларитромицин и зидовудин кај ХИВ-инфицирани возрасни пациенти може да резултира со намалени steady-state концентрации на зидовудин. Бидејќи кларитромицин се смета дека интерферира со апсорпција на истовремено администриран орален зидовудин, оваа интеракција може да се избегне со прилагодување на дозите на кларитромицин и зидовудин така да има интервал од 4 часа помеѓу администрацијата на



секој лек. Оваа интеракција не е забележана кај ХИВ-инфицирани педијатриски пациенти кои земаат кларитромицин суспензија со зидовудин или дидеоксинозин. Оваа интеракција е малку веројатна кога кларитромицин се администрира преку интравенска инфузија.

Фенитоин и валпроат

Имало спонтани или објавени извештаи за интеракциите на CYP3A инхибиторите, вклучувајќи и интеракции помеѓу кларитромицин и други лекови кои не се метаболизираат преку CYP3A (на пример фенитоин и валпроат). При истовремена употреба на овие лекови со кларитромицин се препорачува одредување на нивното серумското ниво. Забележено е зголемување на серумските нивоа.

Двојни интеракции помеѓу лековите

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир се супстрати и инхибитори на CYP3A и има докази за двојни интеракции помеѓу нив. Истовремена употреба на кларитромицин (500 mg два пати дневно) со атазанавир (400 mg еднаш дневно) резултирала со двојно зголемување на изложеноста на кларитромицин и 70% намалување на изложеноста на 14-ОН-кларитромицин, со 28% зголемување на AUC на атазанавир. Поради широкиот терапевтски индекс на кларитромицин, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална бубрежна функција. Кај пациенти со умерена бубрежна функција (креатинин клиренс 30-60 ml / мин), дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. За пациенти со клиренс на креатинин помал од 30 ml / min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75% со користење на соодветна формулација на кларитромицин. Дози на кларитромицин поголема од 1000 mg на ден не треба да се администрираат истовремено со протеаза инхибитори.

Блокатори на калциумови канали

Потребна е претпазливост во врска со истовремена примена на кларитромицин и блокатори на калциумовите канали кои се метаболизираат преку CYP3A4 (верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради ризикот од хипотензија. Плазма концентрациите на кларитромицин, како и на блокаторите на калциумови канали може да се зголеми како резултат на интеракцијата. Хипотензија, брадиаритмии и млечна ацидоза се забележани кај пациенти кои земаат истовремено кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

И кларитромицин и итраконазол се супстрати и инхибитори на CYP3A, што доведува до двојна интеракција. Кларитромицин може да го зголеми плазматското ниво на итраконазол, додека итраконазол може да го зголеми плазматското ниво на кларитромицин. Пациентите кои земаат истовремено итраконазол и кларитромицин 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 има докази за двојна интеракција. Истовремена примена на кларитромицин (500 mg два пати на ден) и саквинавир (меки желатински капсули, 1200 mg три пати на ден) на 12 здрави доброволци резултирала со steady-state AUC и C_{max} вредности на саквинавир кои биле за 177% и 187% повисоки од оние што се добиени само на саквинавир. Вредностите за AUC и C_{max} на кларитромицин биле за околу 40% повисоки од оние кои биле добиени само со 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 лекови вршени со формулација на меки желатински капсули да не се репрезентативни за ефектите кои се јавуваат при користење на саквинавир тврди желатински капсули.

Исто така можно е резултатите добиени од испитувања за интеракциите помеѓу лековите изведени само со саквинавир сам и да не се репрезентативни за ефектите кои се јавуваат со истовремена терапија саквинавир/ритонавир. Кога саквинавир се администрира истовремено со ритонавир, треба да се внимава на потенцијалните ефекти на ритонавир врз кларитромицин (види дел 4.5).



4.6 Бременост и доење

Бременост

Безбедноста на употребата на кларитромицин за време на бременоста не е утврдена. Врз основа на променливи резултати добиени од студиите кај глувци, стаорци, зајаци и мајмуни, можноста за негативни ефекти врз ембрио-феталниот развој не може да се исклучи. Затоа, употребата во текот на бременоста не е препорачлива без внимателна проценка на придобивката од употребата и можниот ризик.

Доење

Безбедноста на употребата на кларитромицин за време на доењето на бебињата не е утврдена. Кларитромицин се излачува во мајчиното млеко.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Нема податоци за ефектот на кларитромицин врз способноста за возење или ракување со машини. Можноста од појава на вртоглавица, конфузија и дезориентација кои можат да се појават од овие лекови треба да се земат во предвид пред пациентите да започнат со овие активности.

4.8 Несакани дејства

а) безбедносен профил

Најчести и вообичаени несакани реакции поврзани со терапија со кларитромицин кај возрасна и педијатриска популација се: болки во stomакот, дијареа, гадење, повраќање и нарушување на сетилото за вкус. Овие несакани дејства вообичаено се со благ интензитет и се во согласност со познатиот безбедносен профил на макролидните антибиотици (види дел б) од делот 4.8).

Не постои значајна разлика во инциденцата на овие гастроинтестинални несакани дејства во текот на клиничките испитувања изведени кај популацијата на пациенти со или без претходно постоечка микобактериски инфекција.

б) Табеларен приказ на несакани реакции

Следната табела ги прикажува несаканите дејства забележани во клиничките испитувања и од пост-маркетиншкото искуство со кларитромицин таблетите со модифицирано ослободување.

Реакциите за кои се смета дека во најмала рака се можно поврзани со кларитромицинот се прикажани по категории на органски системи и фреквенција на појава на: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и непознати (несаканите реакции од пост-маркетиншкото искуство не може да се утврдат од достапните податоци). Во рамките на секоја група формирана според зачестеност, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста кога сериозноста може да се процени.

Класа на органски систем	многу чести $\geq 1/10$	чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	невообичаени $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	непознати* (не може да се утврдат од достапните податоци)
Инфекции и инфестации			Целулитис ¹ , кандидијаза, гастрентеритис ² , инфекција ³ , вагинална инфекција	Псевдомембранозен колитис, еризипел-црвен ветар
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија, неутропенија ⁴ , тромбоцитемија ³ , еозинофилија ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем ⁵			Хиперсензитивност, анафилактична реакција ¹	анафилактична реакција, ангиоедем



Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Анорексија, намален апетит	хипогликемија
Психијатриски нарушувања		несоница	Анксиозност, нервоза ³ , викање ³	Психотично нарушување, конфузија, деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинации, абнормални соништа
Нарушувања на нервниот систем		Променет осет за вкус, главоболка, нарушување на сетилото за вкус	Вртоглавица, Зашеметеност, поспаност, тремор	Конвулзии, недостаток на осет за вкус, паросмија, аносмија, парестезија
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт			Вертиго, нарушен слух, тинитус	глувост
Срцеви нарушувања			Срцев удар ¹ , Пролонгиран QT интервалот на ЕКГ ⁷ , атријални фибрилации ¹ , екстрасистоли ¹ , палпитации	Torsades de pointes ⁷ , Вентрикуларна тахикардија ⁷
Васкуларни нарушувања		Вазодилатација ¹		Хеморагија ⁸
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Астма ¹ , епистакса ² , белодробна емболија ¹	
Гастроинтестинални нарушувања		Дијареа ⁹ , повраќање, диспепсија, гадење, абдоминална болка	Езофагитис ¹ , гастроезофагеална рефлуксна болест ² , гастритис, прокталгија ² , стоматитис, глоситис, надуеност на стомакот ⁴ , констипација, сува уста, подригнување, флатуленција	Акутен панкреатитис, обезбојување на јазикот, обезбојување на забите
Хепатобилијарни нарушувања		Абнормални тестови за црнодробната функција	Холестаза ⁴ , хепатитис ⁴ , покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза, покачена гама-глутамил трансфераза ⁴	Хепатална слабост ¹⁰ , хепатоцелуларна жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип, хиперхидроза	Булозен дерматитис ¹ , пруритус, уртикарија, макуло-папуларен исип ³	Stevens-Johnson синдром ⁵ , токсична епидермална некролиза ⁵ , исип од дејството на лекот со еозинофилија и системски симптоми, акни
Мускулно-скелетни			Мускулни спазми ³ ,	Рабдомиолиза ^{2,11**} ,



нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			мускулно-скелетна вкочанетост ¹ , мијалгија ²	миопатија
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем			Покачување на креатинот во крвта ¹ , покачување на уреата во крвта ¹	Бубрежна слабост, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	на место на апликациј а флебитис ¹	на место на апликација болка ¹ , на место на апликација воспаление ¹	Малаксаност ⁴ , пирексија ³ , астенија, градна болка ⁴ , морници ⁴ , замор ⁴	
Испитувања			абнормален албумин глобулин сооднос ¹ , покачена алкална фосфатаза во крвта ⁴ , покачена лактат дехидрогеназа во крвта ⁴	Покачен INR ⁸ , продолжено протромбинско време ⁸ , абнормална боја на урината

¹ несакани реакции пријавени само за прашок за раствор за инјектирање

² несакани реакции пријавени само за таблети со модифицирано-ослободени

³ несакани реакции пријавени само за гранули за перорална суспензија

⁴ несакани реакции пријавени само за таблети со брзо ослободување

^{5,7,9,10} види дел а)

^{6,8,11} види дел в)

* Затоа што овие реакции се пријавени доброволно од популација со неизвесна големина, не е секогаш возможно со сигурност да се процени нивната фреквенција или се воспостави причинско-последична врска од изложеноста на лекот. Се проценува дека изложувањето на пациентите е поголемо од 1 билион денови третман со кларитромицин.

** Во некои од извештаите на рабдомиолиза, кларитромицин бил земен истовремено со други лекови за кои се знае дека се поврзани со рабдомиолиза (како статини, фибрати, колхицин или алопуринол).

в) Опис на селектирани несакани реакции

Флебит на место на инјектирање, болка на место на инјектирање, болка на местото на пункција и воспаление на местото на инјектирање се специфични за кларитромицин интравенската формулација.

Во некои од извештаите на рабдомиолиза, кларитромицин бил примен истовремено со статини, фибрати, колхицин или алопуринол (види дел 4.3 и 4.4).

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракциите помеѓу лековите и ефектите на централниот нервен систем (ЦНС) (поспаност и конфузија) со истовремената употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентот поради засилени ЦНС фармаколошки ефекти (види дел 4.5).

Постојат ретки извештаи за присуството на кларитромицин таблети со модифицирано ослободување во столицата, од кои повеќето се појавиле кај пациенти со анатомски (вклучувајќи илеостомија или колостомија) или функционални гастроинтестинални нарушувања со скратени



ГИ транзитни времиња. Во неколку извештаи, таблетни остатоци се случиле и при дијареа. Се препорачува доколку пациентите забележат остатоци од таблетата во столицата и нема подобрување на нивната состојба да се префрлат на друга кларитромицин формулација (на пример, суспензија) или друг антибиотик.

Други посебни популации: несакани реакции кај имунокомпромитирани пациенти (види дел д)).

г) Педијатриска популација

Клинички испитувања биле изведени со користење кларитромицин педијатриска суспензија кај деца од 6 месеци до 12 години. Поради тоа деца под 12 години треба да употребуваат кларитромицин суспензија. Нема доволно податоци за да се препорача режим на дозирање за користење на i.v. формулација на кларитромицин кај пациенти помлади од 18 години.

Честотата, видот и сериозноста на несаканите дејства кај децата се очекува да биде иста како и кај возрасните.

д) Други посебни популации

Имунокомпромитирани пациенти

Кај болни од СИДА и други имунокомпромитирани пациенти третирани со повисоки дози на кларитромицин во текот на подолг период за лекување на микобактериски инфекции често е тешко да се направи разлика помеѓу несакани ефекти како резултат на употребата на кларитромицин и основните симптоми на хуманиот имунодефициентен вирус (ХИВ) болеста и други пропратни заболувања.

Кај возрасни пациенти, најчесто пријавени несакани реакции од пациентите третирани со вкупна дневна доза од 1000 mg и 2000mg на кларитромицин се: гадење, повраќање, лош вкус во устата, абдоминална болка, дијареа, исип, подуеност, главоболка, запек, проблеми со слухот, зголемување на Серум Глутаминска Оксалоцетна Трансаминаза (SGOT) и Серумската Глутаминска Пируват Тансаминаза(SGPT). Дополнителни ниско фреквентни ефекти се: диспнеа, несоница и сува уста. Инциденцата на несакани дејства била споредлива кај пациентите третирани со 1000mg и 2000mg, но генерално биле околу 3-4 пати почести кај оние пациенти кои примиле вкупно дневни дози од 4000mg на кларитромицин.

Кај овие имунокомпромитирани пациенти, проценките на лабораториски вредности биле направени со анализа на оние вредности кои се надвор од границите на сериозно абнормално ниво (т.е. на екстремно високи или ниски граница) за специфичен тест. Врз основа на овие критериуми, околу 2% до 3% од оние пациенти кои примиле 1000mg или 2000mg на кларитромицин дневно имале сериозно абнормално зголемено ниво на SGOT и SGPT и невообичаено ниски белите крвни зрнца и тромбоцити. Кај низок процент на пациенти во овие две дозажни групи исто така имало појава на зголемени вредности на BUN(Blood urea nitrogen). Кај пациенти кои примиле 4000mg дневно кларитромицин била забележана малку повисока инциденца на абнормални вредности за сите параметри освен за белите крвни клетки.

4.9 Предозирање

Извештаите укажуваат на тоа дека ингестија на големи количини на кларитромицин може да предизвика гастро-интестинални симптоми. Еден пациент кој имал историја на биполарно растројство проголта 8 грама на кларитромицин и пројавил променет ментален статус, параноично однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Несакани реакции кои се последица на предозирање треба да се третираат со навремена елиминација на неапсорбираниот дел и супортивни мерки. Како и со другите макролиди, не се очекува дека хемодијализата или перитонеалната дијализа ќе влијаат на серумското ниво на кларитромицин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ДЕЛ

5.1 Фармакодинамика

АТС класификација:



Фармакотерапевтска група: антибиотик за системска употреба, макролид
АТС код: J01FA09

Механизам на дејство:

Кларитромицин е антибиотик кој припаѓа на макролидната антибиотска група. Тој ја манифестира својата антибактериска активност со селективно врзување со 50s рибозомалната субединица кај осетливите бактерии, спречувајќи синтеза на протеини. Тој ја инхибира интрацелуларната протеинска синтеза кај осетливите бактерии.

14-(R)хидрокс метаболитот на кларитромицин исто така има антимикуробна активност. Метаболитот е помалку активен од основното соединение за повеќето организми вклучувајќи и *Mycobacterium* spp. Исклучок е *H.influenzae* каде што 14-хидрокс метаболитот е два пати поактивен од кларитромицинот.

Кларитромицин обично е активен против следните организми ин витро:

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (метицилин подложни), *Streptococcus pyogenes* (група А бета-хемолитичен стрептокок), алфа-хемолитичен стрептокок (група *viridans*), *Streptococcus* (*Diplococcus*) *pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

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

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

Други организми: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*.

Анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spec.*, *Peptostreptococcus spec.*; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин има бактерицидна активност против неколку бактериски соеви: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Campylobacter* spp.

Осетливост:

Следните гранични вредности се утврдени од страна на Европскиот комитет за антимикуробната осетливост за тестирање (EUCAST).

(MIC, mg/L)		
микроорганизам	Осетливост ($\leq$)	Резистентост ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	0.25 mg/L	0.5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L
Viridans group streptococcus	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	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/L1	0.5 mg/L

¹Осетливоста е базирана на епидемиолошки изолирани-вредности (ECOFFs), кои се разликуваат кај диво изолирани типови од оние со намалена осетливост.

*IE укажува на тоа дека не постојат доволно докази дека видовите се соодветен таргет за терапија со лекот.

5.2 Фармакокинетика

Кинетиката на перорално внесен кларитромицин со модифицирано ослободување е испитувана кај возрасни пациенти и споредувана со кларитромицин 250 mg и 500 mg таблети со брзо



ослободување. Било утврдено дека степенот на апсорпција е еднаков кога се администрираат еднакви вкупни дневни дози. Апсолутната биорасположивост е околу 50%. При повеќекратно дозирање постои мала или непредвидени акумулација, а метаболичката диспозиција не се менува. Врз основа на наод за еквивалентна апсорпција следниве ин витро и ин виво податоци се применуваат за формулација со модифицирано ослободување.

Ин витро: Резултати од *in vitro* студиите покажале дека врзувањето на кларитромицин со протеините во човечката плазма во просек е 70% при концентрации од 0,45 - 4,5 µg / ml. Намалување на врзувањето на 41% при 45,0 µg / mL, посочи дека сврзувачките места би можеле да станат заситени, но ова може да се случи само во концентрации кои далеку ги надминуваат терапевтски нивоа на лекот.

Ин виво: Кларитромицин нивоата во сите ткива, со исклучок на централниот нервен систем, се неколку пати повисоки од циркулирачките нивоа на кларитромицин. Највисоки концентрации биле пронајдени во црниот дроб и белите дробови, каде што ткиво/плазма соодносот е 10 / 20.

Фармакокинетското однесување на кларитромицин не е линеарно. Кај пациенти со поголема тежина (масна маса) при давање на 500mg кларитромицин со модифицирано ослободување дневно, пикот на *steady-state* плазма концентрацијата на кларитромицинот и 14 хидроксид кларитромицин биле 1,3 и 0,48 µg / mL соодветно. Кога дозата се зголемува на 1000mg дневно, овие *steady-state* вредности се зголемуваат на 2,4 µg / ml и 0,67 µg / mL соодветно. Полуживотот на кларитромицинот и неговиот метаболит се околу 5,3 и 7,7 часа соодветно. Очигледно, полуживотот на кларитромицинот и хидроксид-метаболитот има тенденција да биде подолг при внесени поголеми дози.

Уринарната елиминација изнесува околу 40% од дозата на кларитромицин. Фекалната елиминирање е околу 30%.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Во студиите на повторени дози, кларитромицинската токсичност била поврзана со дозата и времетраењето на третманот. Примарно целен орган е црниот дроб кај сите видови, со хепатални лезии забележани по 14 дена кој кучиња и мајмуни. Системските дози поврзани со оваа токсичност не се познати, но токсичните mg/kg дози биле повисоки од препорачаната доза за третман на пациенти.

Нема никакви докази за мутаген потенцијал на кларитромицинот кај голем број на ин-витро и ин-виво тестови.

Студиите за следење на фертилитетот и репродукцијата кај стаорци не покажале негативни ефекти. Студиите за тератогеност кај стаорци (Wistar-перорално) и Sprague-Dawley (перорално и интравенски), кај бели зајаци од Нов Зеланд и циномоглус мајмуни не успеаа да покажат било каква тератогеност на кларитромицинот. Сепак, уште една слична студија во Sprague-Dawley стаорци покажа ниска (6%) инциденца на кардиоваскуларни абнормалности кои се претпоставува дека се должат на спонтан израз на генетски промени. Две студии кај глупци откриле променлива стапка (3-30%) од расцеп на непцето и ембрионска загуба кај мајмуни, но само во дози кои биле јасно токсични за мајките.

Ниту еден друг токсиколошки наод не е пријавен кога се почитува препорачаната доза за третман на пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ДЕЛ

6.1 Листа на ексципиенти

MERISTAT-SANOVEL MR таблетата содржи: хидроксипропилметилцелулоза, лактоза монохидрат, талк, магнезиум стеарат, титаниум диоксид (E171), пропилен гликол, хидроксипропил целулоза, полисобоат 80, F.D.&C жолт бр.5 (E102), жолт железен оксид (E172), F.D.& C плаво бр.2 (E132),сахарин натриум, ванилин.

6.2 Инкомпатибилност

Нема



6.3 Рок на употреба

48 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура до 25° C.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

7 или 14 таблети со модифицирано ослободување, спакувани во PVC / PVDC филм / алуминиумска фолија блистер сместени во картонска кутија

6.6 Посебни предупредувања за отстранување

нема

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Македонија

Сановел Илач Санаји ве Тиц.А.Ш.- Претставништво Скопје

Ул. Првوماјска бб – Скопје

Производител :

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. -34580 Silivri - Истанбул / Турција

8. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет

Датум на прва регистрација 31.08.2010год.

Начин на издавање

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт(P).

9. Датум на последна ревизија на внатрешното упатство

Јули 2015

