

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KLERIMED®

250 mg apvalkotās tabletes

500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 250 mg vai 500 mg klaritromicīna (*Clarithromycinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiska informācija

Klaritromicīns ir makrolīdu grupas antibiotika un to lieto viena vai vairāku jutīgu mikroorganismu izraisītas infekcijas ārstēšanā:

- Sadzīviski iegūtas infekcijas sākotnējā terapija.
- Augšējo elpceļu infekcijas, tai skaitā, faringīts un sinusīts.
- Dziļo elpceļu infekcijas, tai skaitā, akūts un hronisks bronhīts un pneimonija.
- Viegla vai vidēji smaga ādas un mīksto audu infekcijas.
- *Helicobacter pylori* iznīcināšana pacientiem ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, lietojot ar omeprazolu nodrošināta skābes nomākuma apstākļos. Neitrāla pH apstākļos aktivitāte ir labāka nekā skāba pH apstākļos.

4.2 Deva un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Uzturs neietekmē biopieejamību.

Pieaugušajiem. Parastā deva ir 250 mg divas reizes dienā 7 dienas ilgi. Smagas infekcijas gadījumā devu var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā 14 dienas ilgi.

H. pylori iznīcināšana (pieaugušajiem) pacientiem ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlu. Efektīvas ir vairākas terapijas shēmas.

Trīskārša terapija (7 dienas)	Trīskārša terapija (10 dienas)	Divkārša terapija (14 dienas)
500 mg klaritromicīna divas reizes dienā	500 mg klaritromicīna divas reizes dienā	500 mg klaritromicīna trīs reizes dienā
40 mg omeprazola vienu reizi dienā	20 mg omeprazola vienu reizi dienā	40 mg omeprazola vienu reizi dienā
1000 mg amoksicilīna divas reizes dienā	1000 mg amoksicilīna divas reizes dienā	

Bērniem: bērniem, kas vecāki par 12 gadiem jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, jālieto tikai iekšķīgi lietojama suspensija.

Gados vecākiem pacientiem: jālieto tāda pati deva kā pieaugušajiem.

Nieru darbības traucējumi: Parasti devas samazināšana nav nepieciešama, ja vien nav smaga nieru mazspēja un kreatinīna klīrenss < 30 ml/min. Šādos gadījumos kopējā dienas deva jāsamazina uz pusi – līdz 250 mg vienu reizi dienā vai 250 mg divas reizes dienā smagu infekciju ārstēšanai.

Aknu darbības traucējumi. Devas samazināšana parasti nav nepieciešama, bet tā kā aknas ir galvenais izvadīšanas ceļš, zāles jālieto uzmanīgi.

4.3 Kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība pret makrolīdu grupas antibiotikām, tai skaitā klaritromicīnu, vai pret kādu zāļu sastāvdaļu.

Vienlaicīgi ar melnā grauda atvasinājumiem (ergotamīns, dihidroergotamīns).

Vienlaicīgi ar kādu no šiem līdzekļiem: cisaprīds, pimozijs, terfenadīns. Vienlaicīgi lietojot klaritromicīnu, šiem pacientiem novērots paaugstināta šo zāļu koncentrācija. Tas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un aritmijas, tai skaitā, kambaru fibrilāciju, ventrikulāru tahikardiju un *torsades de pointes*. Līdzīga iedarbība novērota, vienlaicīgi lietojot astemizolu un citas makrolīdu grupas antibiotikas.

Klaritromicīnu nevajadzētu lietot pacientiem ar pagarinātu QT intervālu (ventrikulāras tahikardijas risks).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā klaritromicīns galvenokārt izdalās caur aknām un nierēm, tas uzmanīgi jālieto pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Uzmanīgi jālieto porfīrijas slimniekiem.

Klaritromicīns ar piesardzību jālieto pacientiem ar aritmiju, smagu sirds mazspēju, nekompensētu hipokaliēmiju un/vai hipomagnēmiju, bradikardiju, kombinācijā ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu.

Lietojot klaritromicīnu ilgstoši vai atkārtoti, var attīstīties superinfekcija, ko izraisa nejūtīgu baktēriju vai sēnīšu savairošanās. Šādos gadījumos jāpārtrauc klaritromicīna lietošana un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Nelielam skaitam pacientu var attīstīties *H. pylori* rezistence pret klaritromicīnu.

Pēcreģistrācijas pieredze liecina par kolhicīna toksicitāti, ja tas lietots vienlaicīgi ar klaritromicīnu. It īpaši gados vecākiem pacientiem, dažkārt arī pacientiem ar nieru mazspēju. Ir ziņots par nāves gadījumiem šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.5.).

Lietojot plaša spektra antibiotiskos līdzekļus ir aprakstīts pseidomembranozs kolīts, tādēļ gadījumos, kad pacientam klaritromicīna terapijas laikā vai pēc tās attīstās smaga caureja, ir būtiski apsvērt šādas diagnozes iespēju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav konstatēta mijiedarbība ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem.

Līdzīgi citām makrolīdu grupas antibiotikām, pacientiem, kas vienlaicīgi lieto citohroma P-450 sistēmas metabolizētas zāles, piemēram, ciklosporīnu, dizopiramīdu, melnā grauda alkaloīdus, lovastatīnu, midazolāmu, fenitoīnu, triazolāmu, varfarīnu, itrakonazolu, var paaugstināties šo zāļu koncentrācija serumā.

Klaritromicīna lietošana pacientiem, kas saņem teofilīnu, saistīta ar teofilīna seruma koncentrācijas paaugstināšanos un iespējamu teofilīna toksicitāti.

Klaritromicīna lietošana pacientiem, kas lieto varfarīnu, var pastiprināt varfarīna iedarbību. Šiem pacientiem biežāk jākontrolē protrombīna laiks.

Klaritromicīna vienlaicīga lietošana ar digoksīnu var pastiprināt digoksīna iedarbību, tādēļ jāapsver digoksīna seruma koncentrācijas kontroles nepieciešamību.

Samazinot karbamazepīna izvadīšanas ātrumu, klaritromicīns var pastiprināt karbamazepīna iedarbību.

Klaritromicīna un zidovudīna lietošana ar HIV inficētiem pieaugušajiem var mazināt zidovudīna līdzsvara koncentrāciju, ko var novērst, lietojot zāles vienas pēc otras ar 1 – 2 stundu intervālu. Šāda mijiedarbība bērniem nav novērota.

Vienlaicīgi lietojot klaritromicīnu un omeprazolu, var palielināties klaritromicīna un omeprazola koncentrācija plazmā, tomēr devas samazināšana nav nepieciešama. Klaritromicīna līmenis plazmā var palielināties, vienlaicīgi lietojot arī ranitidīnu, arī šajos gadījumos devas samazināšana nav nepieciešama.

Lietojojot vienlaicīgi, ritonavīrs paaugstina klaritromicīna koncentrāciju plazmā.

Lietojojot vienlaicīgi klaritromicīnu un efavirēnu, paaugstinās izsitumu risks.

Antibakteriālie līdzekļi: Klaritromicīns paaugstina rifabutīna koncentrāciju plazmā (uveīta risks).

Antidepresanti: Jāizvairās no vienlaicīgas reboksetīna un klaritromicīna lietošanas.

Antihistamīna līdzekļi: Klaritromicīns var nomākt mizolastīna metabolismu.

Tolterodīns: Jāizvairās no vienlaicīgas tolterodīna un klaritromicīna lietošanas.

Pimozīds, cisapriīds: Vienlaicīga zāļu lietošana var palielināt aritmiju rašanās risks.

Seruma lipīdus samazinoši līdzekļi: Lietojot vienlaicīgi klaritromicīnu un simvastatīnu, iespējams miopātijas risks. Klaritromicīns paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā.

Takrolims: Klaritromicīns paaugstina takrolima koncentrāciju plazmā.

Kolhicīns: kolhicīns ir CYP3A un gāzu P glikoproteīna (Pgp) substrāts. Zināms, ka klaritromicīns un citas makrolīdu grupas antibiotikas nomāc CYP3A un Pgp. Vienlaicīgi lietojot klaritromicīnu un kolhicīnu, klaritromicīna izraisītais CYP3A un Pgp nomākums var izraisīt pastiprinātu iedarbību uz kolhicīnu. Pacienti jānovēro kolhicīna toksicitātes klīniskie simptomi (skatīt apakšpunktu 4.4.)

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klaritromicīna drošība grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pierādīta. Dažos pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta embriotoksiska iedarbība, bet lietojot tikai mātei viennozīmīgi toksiskas devas. Klaritromicīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums nepārsniedz iespējamo risku auglim.

Ja klaritromicīna lietošana nepieciešama bērna zīdīšanas laikā, bērna zīdīšana jāpārtrauc. Konstatēts, ka klaritromicīns izdalās ar mātes pienu dzīvniekiem un cilvēkam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par klaritromicīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopumā klaritromicīna panesamība ir laba.

Biežuma klasifikācijai izmantotas sekojošas kategorijas:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Novērotas šādas blakusparādības:

Ādas un zemādas audu bojājumi

Novērotas alerģiskas reakcijas, kas svārstās no nātrenes un viegliem izsitumiem līdz anafilaksei un retos gadījumos līdz *erythema multiforme*, Stīvensa – Džonsona sindromam un toksiskai epidermālai nekrolīzei.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes. Citas pārejošas reakcijas ir trauksme, reibonis, bezmiegs, apjukums, murgi, halucinācijas un psihozes, tomēr cēloniska sakarība nav pierādīta.

Novērots atgriezenisks dzirdes zudums.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: leikopēnija, trombocitopēnija.

Sirds darbības traucējumi

Ļoti reti: QT intervāla pagarināšanās, ventrikulāra tahikardija un *torsades de pointes*.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: Slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, vemšana, stomatīts un glosīts.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Ļoti reti: intesciāls nefrīts, nieru mazspēja.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Retāk: līdzīgi kā ar citām makrolīdu grupas antibiotikām, novēroti aknu darbības traucējumi. Aknu darbības traucējumi parasti ir pārejoši un atgriezeniski, kas var izpausties kā aknu funkcionālo testu pārmaiņas, hepatīts un holestāze ar dzelti vai bez tās.

Aknu darbības traucējumi var būt izteikti, ļoti retos gadījumos novērota letāla aknu mazspēja.

Citas blakusparādības

Mutes dobuma kandidoze. Ļoti reti ir ziņots par pseidomembranozu kolītu pēc klaritromicīna lietošanas, kas var būt viegls līdz pat dzīvībai bīstams. Hipoglikēmija. Miastēnijai līdzīgs sindroms. Garšas sajūtas pārmaiņas. Vienlaicīgi lietojot klaritromicīnu un omeprazolu, novērotas pārejošas mēles krāsas pārmaiņas.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Liela klaritromicīna daudzuma lietošana var izraisīt kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumu simptomus - sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Saņemts ziņojums par gadījumu, kad pacients, kuram anamnēzē ir bipolāri traucējumi, norījis 8 g klaritromicīna. Viņam konstatēja psihiskas izmaiņas, paranoīdu uzvedību, hipokaliēmiju un hipoksēmiju.

Terapija

Pārdozēšanas izraisītas alerģiskas reakcijas jāārstē ar kuņģa skalošanu un uzturošu terapiju. Tāpat kā citu makrolīdu grupas antibiotiku pārdozēšanas gadījumā hemodialīze vai peritoneālā dialīze nepalīdz.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamikās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Makrolīdu grupas antibiotika

ATĶ kods: J01FA09

Klaritromicīns ir pussintētisks A eritromicīna atvasinājums. Tas darbojas tāpat, saistoties ar 50s ribosomas posmu un nomācot olbaltumu sintēzi jutīgās baktērijās. 14-hidroksimetabolītam arī piemīt antibakteriāla iedarbība, kaut gan MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija) ir tāda pati vai divreiz augstāka nekā sākotnējā savienojuma MIK, izņemot iedarbību pret *H. influenzae*, kad metabolīts ir divreiz aktīvāks nekā klaritromicīns. Klaritromicīna MIK kopumā ir divreiz zemāka nekā eritromicīna MIK.

In vitro klaritromicīns parasti darbojas pret šādiem mikroorganismiem.

Grampozitīvas baktērijas: *Staphylococcus* (jutīgs pret metecilīnu), *Streptococcus pyogenes* (A grupas β hemolītiskie streptokoki), α hemolītiskie streptokoki (*viridans* grupa), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatīvas baktērijas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* un *Neisseria gonorrhoeae*.

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

Anaerobie mikroorganismi: *Bacteroides fragilis* (jutīgs pret makrolīdiem), *Clostridium perfringens*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Propionibacterium acnes*.

Citi mikroorganismi: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium leprae*.

Zāles iedarbojas baktericīdiski pret vairākiem baktēriju celmiem, tai skaitā, pret *Campylobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* un *Streptococcus pyogenes*.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc iekšķīgas lietošanas klaritromicīns ātri un labi uzsūcas no kuņģa – zarnu trakta. Pirmā loka metabolisma laikā veidojas mikrobioloģiski aktīvs 14-hidroksiklaritromicīna metabolīts. Uzturs neietekmē biopieejamību, kaut gan tas nedaudz aizkavē klaritromicīna uzsūkšanos un 14-hidroksimetabolīta veidošanos.

Lietojot 500 mg trīs reizes dienā, klaritromicīna koncentrācija plazmā ir lielāka nekā lietojot 500 mg divas reizes dienā.

Izplatība

Klaritromicīna koncentrācija audos ir vairākas reizes augstāka nekā koncentrācija cirkulējošā plazmā; paaugstināts līmenis konstatēts mandelēs un plaušu audos. Terapeitiskā līmenī aptuveni 80 % zāļu saistās ar plazmas olbaltumvielām. Zāles nokļūst kuņģa gļotādā, to līmenis kuņģa audos un gļotādā ir augstāks, ja vienlaicīgi tiek lietots omeprazols.

Zāles nokļūst vidusauss šķidrumā, kur tā līmenis ir augstāks nekā serumā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Klaritromicīna toksicitāte bija atkarīga no devas un terapijas ilguma. Galvenais mērķorgāns visām sugām bija aknas. Suņiem un pērtiķiem aknu bojājumi radās pēc 14 dienām. Toksiskās devas (mg/kg) bija lielākas nekā pacientiem ieteiktās devas.

Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos klaritromicīnam nekonstatēja mutagēnas īpašības. Nav veikti kancerogenitātes pētījumi ar klaritromicīnu.

Auglības un reproduktivitātes pētījumos ar dzīvniekiem nevēlamas blakusparādības netika konstatētas. Dažos pētījumos ar dzīvniekiem ieguva datus par embriotoksisku iedarbību, lai arī mātītei toksiskā koncentrācijā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, povidons, stearīnskābe, magnija stearāts, talks, hipromeloze, propilēnglikols, sorbitāna oleāts, vaniļa, hinolīna dzeltenais (E104), titāna dioksīds (E171), hidroksipropilceluloze un sorbīnskābe.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tabletes iepakotas PVH/PVDH-Al blisteros. Kastītēs ir 12, 14 un 20 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai citus izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinopeous street, 3011, Limassol, Kipra

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

KLERIMED®

250 mg apvalkotās tabletes: 02-0376

500 mg apvalkotās tabletes: 02-0377

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2002.gada 6.decembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2008. gada februāris