

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацид SR 500 mg таблетки с изменено освобождаване
Klacid SR 500 mg modified release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).
Всяка таблетка съдържа 115 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.
Таблетките са жълти на цвят и с овална форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване се прилага за лечение на инфекции при възрастни, причинени от чувствителни микроорганизми като:

- Инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония);
- Инфекции на горните дихателни пътища (напр. синусит, фарингит);
- Инфекции на кожата и меките тъкани, (напр. фоликулит, целулит, еризипел);
- Лечение на одонтогенни инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Обичайната препоръчвана доза кларитромицин таблетки с изменено освобождаване при възрастни и деца над 12 годишна възраст е 500 mg веднъж дневно с храна. При по-тежки инфекции дозата трябва да се повиши до 1000 mg веднъж дневно (2 x 500 mg). Обичайната продължителност на лечението е 5 до 14 дни, с изключение пневмонии придобити в обществото и синусит, които изискват терапия от 6 до 14 дни.

Одонтогенни инфекции

При лечение на одонтогенни инфекции, обичайната доза кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е 500 mg веднъж дневно за 5 дни.

Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване не трябва да се чупи или дъвче.

Бъбречно увреждане

Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване не трябва да се използва при пациенти със значително бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), тъй като подходящо намаление на дозата не е възможно с прилагането на този продукт. При тези пациенти може да се приложи кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване (вж т.4.3). При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min) трябва да се прилага 50 % намаление на дозата, което е максимална доза от една таблетка кларитромицин с изменено освобождаване на ден.

Педиатрична популация

Употребата на кларитромицин таблетки с изменено освобождаване не е проучвана при деца под 12 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010517

Разрешение № 24273 / 25-11-2013

Изменение №



- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някои от помощните вещества (вж т. 6.1).
- Едновременно приложение на кларитромицин с някои от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointes (вж т. 4.5).
- **Едновременно приложение на кларитромицин с тикагрелор или ранолазин**
- Едновременно приложение на кларитромицин с ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вж т. 4.5).
- Едновременно приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж т. 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT или камерна сърдечна аритмия, включително torsades de pointes (вж т. 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с хипокалиемия (риск от удължаване на QT-интервал).
- Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.
- Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират основно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж т. 4.4)
- Кларитромицин (и други мощни CYP3A4 инхибитори) не трябва да се употребяват едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж т. 4.4 и 4.5).
- Тъй като дозата не може да бъде намалена на по-малко от 500 mg на ден, приложението на кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е противопоказано при пациенти с креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min. Всички други лекарствени форми могат да бъдат използвани при тази популация от пациенти (вижте точка 4.3).
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се употребява едновременно с колхицин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарят трябва да предписва кларитромицин на бременни жени само при внимателна преценка на ползата и риска, особено през първите три месеца на бременността.

Продължителното приложение на продукта може, както и при другите антибиотици, да доведе до колонизиране с повишен брой нечувствителни бактерии и гъби. Ако се появят суперинфекции, трябва да се назначи подходящо лечение.

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Докладвана е чернодробна дисфункция, включително повишени чернодробни ензими, и хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатит, с или без жълтеница. Тази хепатитна дисфункция може да бъде сериозна и обичайно е обратима. В някои случаи е докладвана чернодробна недостатъчност с фатален изход и обичайно е била свързана със сериозни придружаващи заболявания и/или съпътстващи лекарства. Прекъснете приема на кларитромицин незабавно, ако се появят признаци или симптоми на хепатит, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж, или напрегнат корем.

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални средства, включително макролиди и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. Clostridium difficile свързана диария (CDAD) е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални средства, включително кларитромицин и може да варира от лека диария до фатален изход. Лечението с антибактериални средства нарушава нормалната флора на дебелото черво.



да доведе до свръхрастеж на *C. difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложението на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложението на антибиотичното лечение.

Кларитромицин се отделя главно през черния дроб. Ето защо е необходимо повишено внимание при приложението на антибиотика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Повишено внимание е необходимо и при приложението на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

Колхицин

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в напреднала възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност, понякога с фатален изход (вижте точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Повишено внимание се препоръчва при едновременното прилагане на кларитромицин и триазолобензодиазепини, като триазолам и интравенозно приложение на мидазолам (вж 4.5).

Поради повишения риск от удължаване на QT-интервал, кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, хипомагnezемия, брадикардия (< 50 удара/минута), или когато се прилага с други лекарствени продукти, които се свързват с удължаване на QT-интервала (вж т. 4.5). Кларитромицин не трябва да се употребява при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервал или анамнеза за вентрикуларна аритмия (вж т. 4.3).

Пневмония

Поради засилващата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди е необходимо предварително тестване за резистентност при изписване на кларитромицин за пневмонии придобити в обществото. При вътреболнични пневмонии кларитромицин трябва да се използва с допълнителни подходящи антибиотици.

Кожни и меко-тъканни инфекции с лека до умерена интензивност

Тези инфекции най-често се причиняват от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата причинителя могат да бъдат резистентни на макролиди. Затова е необходимо да се проведат тестове за чувствителност. В случаи, когато бета-лактамни антибиотици не могат да бъдат използвани (напр. алергия), други антибиотици като кларитромицин може да бъдат лекарство на пръв избор. В момента само за макролидите се счита, че имат роля при някои кожни и меко-тъканни инфекции причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел, и в случаи, където не може да се използва пеницилиново лечение.

Терапията с кларитромицин трябва да се преустанови незабавно и подходящо лечение спешно да се започне при сериозни остри реакции на свръчувствителност, като анафилаксия, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, DRESS и пурпура на Henoch-Schonlein.

Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при приложение с лекарства, които индуцират цитохром CYP3A4 ензима (вж т. 4.5).

Необходимо е и повишено внимание по отношение на възможността за кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролиди, както и с линкомицин и клиндамицин.

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

Едновременното приемане на перорални хипогликемични лекарства като сулфонилурейни и/или /инсулин с кларитромицин може да доведе до значима хипогликемия.. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата (вижте точка 4.5).



Перорални антикоагуланти

Съществува риск от сериозна хеморагия и значително повишаване на INR и протромбиновото време, когато варфарин и кларитромицин се прилагат едновременно. INR и протромбиновото време трябва да се проследяват често в периода на едновременен прием на перорални антикоагуланти и кларитромицин.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на кларитромицин с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вижте точка 4.3). . Необходимо е повишено внимание когато се изписва кларитромицин с други статини. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали кларитромицин и статини. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на миопатия. .

В случаи когато едновременната употреба на кларитромицин със статини не може да се избегне, препоръчва се да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) (вижте точка 4.5)..

Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна нетолерантност, лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да проемат лекарствения продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на представените по-долу лекарствени продукти е строго противопоказано поради възможността от появата на тежки ефекти при взаимодействие:

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Докладвани са повишени нива на цизаприд при пациенти, лекувани едновременно с цизаприд и кларитромицин. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, вкл. камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вж т. 4.3).

Докладвано е, че макролидите повлияват метаболизма на терфенадин, което води до повишаване на плазмените му нива и се свързва със сърдечни аритмии като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вж т. 4.3). В клинично изпитване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело от двукратно до трикратно повишаване на серумните нива на киселия метаболит на терфенадин и в удължаване на QT-интервала, който не е довел до каквито и да е клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при едновременно лечение с астемизол и други макролиди.

Ерго алкалоиди

Пост-маркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготинова токсичност, характеризираща се с вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин и ерго алкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на кларитромицин с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират основно от CYP3A4 и кларитромицин повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали едновременно кларитромицин с тези статини.

Ако лечението с кларитромицин не може да се избегне, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекъсната.

Необходимо е повишено внимание при изписването на кларитромицин



когато едновременната употреба на кларитромицин със статини не може да се избегне, препоръчва се да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Ефект на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин, водещо до намалена ефикасност. Освен това може да е необходимо да се мониторира плазмените нива на CYP3A4 индуктора, който може да се увеличи поради инхибицията на CYP3A4 от кларитромицин (вижте също продуктовата информация за приложените CYP3A4 инхибитори). Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин може да доведе до повишаване серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на кларитромицин, едновременно с повишен риск от увеит.

За представените по-долу лекарства е известно или се предполага, че повлияват циркулиращите концентрации на кларитромицин; може да е необходима промяна в дозата на кларитромицин или обмислянето на алтернативно лечение:

Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром P450 системата като ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да засилят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, като повишават тези на 14(R)-хидрокси-кларитромицин (14-ОН-кларитромицин), също микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде влошен при едновременно прилагане на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин е била понижена от етравирин; обаче концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са били повишени. Поради това, че 14-ОН-кларитромицин има редуцирана активност към *Mycobacterium avium complex* (MAC), общата активност към този патоген може да бъде нарушена; затова трябва да се имат предвид алтернативи на кларитромицин за лечение на MAC.

Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средните минимални равновесни концентрации (C_{min}) на кларитромицин и площта под кривата (AUC), съответно с 33% и 18%. Равновесните концентрации на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин не са променени значително при едновременното приложение с флуконазол. Не се налага адаптиране на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че едновременно приемане на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на кларитромицин. Максималната концентрация (C_{max}) на кларитромицин се повишава с 31%, C_{min} се повишава с 182% и площта под кривата (AUC) – с 77% при едновременно приемане на ритонавир. Наблюдавано е пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага намаляване на дозата. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се обмисли следното: при пациенти с креатининов клирънс до 60 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%. Дозата на ритонавир дневно не трябва да се прилагат заедно с ритонавир.



Подобно адаптиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж точка Двупосочни фармакокинетични взаимодействия).

Ефекти на кларитромицин върху други лекарства

Антиаритмици

Съществуват постмаркетингови съобщения за torsades de pointes, настъпващи при едновременно приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. При едновременно прилагане на кларитромицин с тези лекарства, електрокардиограмите трябва да се наблюдават за удължаване на QT-интервала. По време на лечението трябва да се мониторира серумните нива на лекарствата. Докладвани са постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Следователно трябва да бъдат мониторираны нивата на кръвната захар при едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

При някои хипогликемични лекарства като натеглинид може да се включи инхибицията на CYP3A ензимите от кларитромицин и това може да причини хипогликемия при едновременно приемане. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата.

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, метаболизиращи основно с помощта на CYP3A може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи, както терапевтичния, така и нежеланите ефекти на едновременно прилаганото с кларитромицин лекарство. Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на CYP3A, особено ако те имат тесни граници на безопасност (напр. карбамазепин) и/или се метаболизират екстензивно от този ензим. Може да се обмисли промяна на дозата, а когато е възможно и редовно проследяване на серумните концентрации на лекарствата, метаболизиращи предимно от CYP3A, при пациентите приемащи едновременно кларитромицин. За следните лекарства или лекарствени класове е известно или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ерготаминови алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), пимозид, квинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но този списък не е изчерпателен. Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от цитохром P450 системата, са фенитоин, теофилин и валпроат.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни лица. Равновесните плазмени концентрации на омепразол се увеличават (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ се увеличават с 30%, 89% и 34%, съответно) при едновременно прилагане на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на pH е била 5,2, когато омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5,7, когато омепразол е бил прилаган с кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки един от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне отчасти от CYP3A, като CYP3A може да бъде инхибиран при едновременното приложение на кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил и варденафил, обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. При едновременното приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване на тяхната доза.

Теофилин, карбамазепин



Резултати от клинични проучвания показват, че съществува умерено, но статистически значимо ($p \leq 0.05$) повишаване нивата на циркулиращия теофилин или карбамазепин, когато едно от тези лекарства се прилага едновременно с кларитромицин.

Толтеродин

Метаболизмът на толтеродин се осъществява предимно чрез 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при популацията с липса (недостиг) на CYP2D6, е установено че метаболизмът се извършва с помощта на CYP3A. При тази група, инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Може да е необходимо намаляване дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като кларитромицин при популацията на слабо метаболизиращи чрез CYP2D6.

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам се прилага заедно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам е повишено 2,7-пъти след интравенозно приложение на мидазолам и 7-пъти след перорално приложение. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. При интравенозно приложение на мидазолам с кларитромицин, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата.

Същите предпазни мерки трябва да се приложат и по отношение на другите бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, чието елиминиране не е зависимо от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква взаимодействие с кларитромицин.

Има пост-маркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите по отношение на повишаване на фармакологичните ефекти върху ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Аминогликозиди

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено с аминогликозиди (вж. точка 4.4).

Колхицин

Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и други макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на клинични симптоми на колхицинова токсичност. Дозата на колхицина трябва да бъде намалена, когато се прилага едновременно с кларитромицин при пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция. Едновременното прилагане на колхицин и кларитромицин е противопоказано при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане (вж т. 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и дигоксин, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на серумни концентрации на дигоксин при пациентите, приемащи кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци на дигоксинова интоксикация, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациентите, приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин



Едновременното перорално приложение на кларитромицин таблетки и зидовудин при HIV-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Изглежда че кларитромицин повлиява резорбцията на едновременно приложения перорален зидовудин. Това взаимодействие може да се избегне чрез разделяне на дозите на кларитромицин и зидовудин на 4-часови интервали за всяко лекарство. Това взаимодействие не се появява при педиатрични HIV-инфектирани пациенти, приемащи кларитромицин суспензия със зидовудин или дидеоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, когато се прилага кларитромицин чрез интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Налице са спонтанни или публикувани доклади за взаимодействия на CYP3A4 инхибитори, включително кларитромицин с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A4 (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчват определяне на серумните нива за тези лекарства, когато се прилагат едновременно с кларитромицин. Докладвани са повишени серумни нива.

Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен индекс (прозорец) на кларитромицин, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на кларитромицин. Дози на кларитромицин, по-високи от 1000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциевите канали

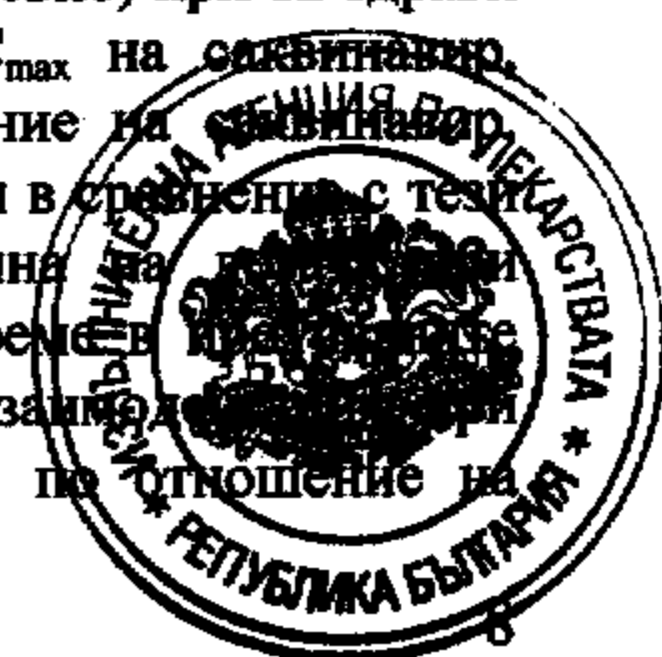
Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, метаболизиращи се от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на кларитромицин, както и на блокерите на калциевите канали може да се увеличат, което се дължи на взаимодействието им. Хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза са били наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочно взаимодействие. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, а итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите, приемащи едновременно итраконазол и кларитромицин трябва да бъдат редовно проследявани за признаци или симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са доказани наличието на двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности в равновесно състояние на AUC и C_{max} на саквинавир, съответно 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелното приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били с около 40% по-високи в сравнение с тези при самостоятелното приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозите при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време в рамките на тези дози/лекарствени форми. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на меките желатинови капсули може да не са показателни по отношение на



ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелно приложението на саквинавир може да не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение на саквинавир с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин (вж. точка 4.5).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин по време на бременност не е установена. Затова по време на бременност кларитромицин не се препоръчва, освен при внимателно оценка на ползата спрямо риска.

Кърмене

Безопасността на кларитромицин по време на кърмене не е установена. Кларитромицин се отделя в майчиното мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влиянието на продукта върху способността за шофиране. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност, вертиго, обърканост и дезориентация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с кларитромицин при възрастни и педиатрична популация са коремна болка, диария, гадене, повръщане и извратен вкус. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензивност и са в съответствие с познатия профил на безопасност на макролидните антибиотици.

Няма значима разлика в честотата на тези гастро-интестинални нежелани реакции по време на клинични проучвания между популациите пациенти с или без предшестващи микобактериални инфекции.

Следващата таблица показва докладваните нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит с кларитромицин таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, считани като поне възможно свързани с кларитромицин са показани по системно-органна класификация и определени по честота като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редки ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и неизвестни (нежелани реакции от пост-маркетинговия период; честотата не може да се определи от наличните данни). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност, там където сериозността може да бъде оценена.

Докладвани нежелани лекарствени реакции с кларитромицин таблетки с изменено освобождаване				
Системно-органна класификация	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Редки $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Неизвестни* (не може да се определи от наличните данни)
Инфекции и инфестации			Кандидиаза, вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения	Агранулоцитоза, тромбоцитопения



Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност	Психотични нарушения, обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, променен вкус	Замаяност, сънливост, тремор	Конвулсии, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушения на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Удължен QT в ЕКГ, палпитации	Torsade de pointes, камерна тахикардия
Съдови нарушения				Хеморагия
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Гастрит, стоматит, глосит, констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни и нарушения		Абнормна чернодробна функция	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Сърбеж, уртикария	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне,
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан				Миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и			Астения	



ефекти на мястото на приложение				
Изследвания				Повишен INR, удължено протромбиново време, абнормен цвят на урина

*Понеже тези реакции са докладвани доброволно от популация с неуточнен размер, не винаги е възможно надеждно да се предположи тяхната честота или да се установи причинна връзка с експозицията на лекарството. Експозицията на пациента се предполага да е повече от 1 милиард дни на лечение на пациенти с кларитромицин.

Съществуват постмаркетингови съобщения за колхицинова токсичност при едновременно приложение на кларитромицин и колхицин, особено при възрастни, някои от които настъпват при пациенти с бъбречна недостатъчност. При някои от тези пациенти са докладвани смъртни случаи (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5).

В някои доклади за рабдомиолиза, кларитромицин е прилаган едновременно със статини, фибрати, колхицин или алопуринол (вж. точка 4.3 и 4.4).

Докладвани са постмаркетингови съобщения на лекарствени взаимодействия и ефекти на централната нервна система (ЦНС) (напр. сънливост и объркване) при едновременно приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се наблюдение на пациентите с повишени фармакологични ефекти от ЦНС (вж. точка 4.5).

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометиран пациенти, лекувани с по-високи перорални дози кларитромицин за продължителен период за микобактериални инфекции, често е било трудно да се отличат нежеланите реакции, свързани с кларитромицин от симптомите на СПИН или интеркурентно заболяване.

При възрастни пациенти, лекувани с 1000 mg обща дневна доза, най-често докладваните нежелани реакции са гадене, повръщане, промяна на вкуса, коремна болка, диария, обриви, флатуленция, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишени серумна глутамат оксалоацетат трансaminaза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансaminaза (SGPT). Допълнителни събития с по-ниска честота са задух, безсъние и сухота в устата.

При тези имунокомпрометирани пациенти лабораторните показатели са оценени при анализиране на тези стойности без включване на големите отклонения (т.е. екстремно високи и екстремно ниски за конкретното изследване. На базата на тези критерии, около 2% до 3% от тези пациенти, които получават 1000 mg кларитромицин дневно са имали сериозно повишени нива на SGOT и SGPT и абнормно нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. Нисък процент пациенти са имали повишени нива на урея.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Получените съобщения показват, че приема на големи количества кларитромицин може да доведе до появата на стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполярно разстройство, приел 8 g кларитромицин е наблюдавано последващо нарушение на менталните функции, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Лечение

Нежеланите ефекти, придружаващи предозирането, трябва да се лекуват с помощта на стомашна промивка и поддържащи мерки.

Както при останалите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анти-бактериални лекарствени продукти за системно приложение, макролиди

АТС код: J01FA09

Кларитромицин е полусинтетичен макролиден антибиотик получен чрез замяна на CH_2O група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромициновия лактонен пръстен. По-конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А. Белият до сиво-жълт антибиотичен прах е горчив, практически без миризма, по същество неразтворим във вода и слабо разтворим в етанол, метанол и ацетонитрил. Неговото молекулно тегло е 747.96.

Микробиология

Кларитромицин упражнява антибактериалното си действие чрез свързване с 50S рибозомната субединица на чувствителните бактерии и потиска протеиновата синтеза.

Кларитромицин демонстрира отлична *in vitro* активност срещу стандартни щамове бактерии и клинични изолати. Той притежава много мощно антибактериално действие срещу широк спектър от аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) на кларитромицин като цяло са с едно \log_2 разреждане по-силни от МИК на еритромицин.

In vitro данните също показват, че кларитромицин има отлична активност срещу *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Той е бактерициден за *Helicobacter pylori*; тази активност на кларитромицин е по-висока при неутрално рН, отколкото при кисело рН. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че този антибиотик има активност срещу клинично значими микобактериални видове. *In vitro* данните показват, че *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* видовете и други не ферментирани лактоза Грам-отрицателни бактерии не са чувствителни към кларитромицин.

Кларитромицин е показал активност срещу повечето щамове на следните микроорганизми както *in vitro*, така и при клинични инфекции, както е описано в раздел 4.1:

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis



Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Други микроорганизми

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Микобактерии

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC), състоящи се от: *Mycobacterium avium*
Mycobacterium Intracellulare

Бета-лактамазната продукция не трябва да има ефект върху кларитромициновата активност.

ЗАБЕЛЕЖКА: Повечето щамове метицилин-резистентни и оксацилин-резистентни стафилококи са резистентни към кларитромицин.

Helicobacter

Helicobacter pylori

H. pylori е изолиран в култури, получени преди терапията, като кларитромициновите MIC са определени преди лечението при 104 пациента. От тях четирима пациенти имат резистентни щамове, двама пациенти имат щамове с междинна чувствителност и 98 пациента имат чувствителни щамове.

Следните *in vitro* данни са налични, но тяхната клинична значимост не е известна. Кларитромицин показва *in vitro* активност срещу повечето щамове от следните микроорганизми; все пак безопасността и ефективността на кларитромицин при лечение на клинични инфекции, дължащи се на тези микроорганизми, не са установени при задоволителни и добре контролирани клинични изпитвания.

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Streptococcus agalactiae
Streptococci (Група C,F,G)
Viridans група *streptococci*

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bacteroides melaninogenicus

Спирохети

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Кампилобактер

Campylobacter jejuni



Основният метаболит на кларитромицин при човека и други примати е микробиологично активният метаболит 14-ОН-кларитромицин. Този метаболит е също толкова активен или 1 до 2 пъти по-малко активен от изходното съединение за повечето организми, с изключение на *H. influenzae*, срещу които е два пъти по-активен. Изходното вещество и 14-ОН метаболитът упражняват адитивен или синергичен ефект върху *H. influenzae in vitro* и *in vivo*, в зависимост от бактериалните щамове.

За кларитромицин е установено, че е два до десет пъти по-активен от еритромицина в няколко експериментални животински инфекциозни модели. Показано е например, че е по-ефективен от еритромицин при миши системни инфекции, миши подкожни абсцеси и миши инфекции на дихателните пътища, причинени от *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*. При морски свинчета с Легионелна инфекция този ефект е по-силно изразен; интраперитонеална доза от 1.6 mg/kg/ден кларитромицин е по-ефективна от 50 mg/kg/ден еритромицин.

Тестове за чувствителност

Количествени методи, които изискват измерването на зонов диаметри, дават най-точните преценки за чувствителността на бактериите към антимикробни продукти. Една препоръчана процедура използва дискове, напоени с 15 µg кларитромицин, за изследване на чувствителността (дифузионен тест на Кърби-Бауер); интерпретирането корелира диаметрите на инхибиторната зона на този дисков тест с МИК стойностите на кларитромицин. МИК стойностите се определят чрез бульонен или агар дилуционен метод.

При тези процедури съобщение от лабораторията за „чувствителни“ показва, че инфектираният организъм вероятно ще отговори на терапията. Съобщение за „резистентни“ показва, че инфектираният организъм вероятно няма да отговори на терапията. Съобщение за „междинна чувствителност“ предполага, че терапевтичният ефект на лекарството може да е несигурен или организъмът ще бъде чувствителен, ако се използват по-високи дози. (Междинната чувствителност също се нарича умерена чувствителност.)

Моля, вижте специфичната информация за Вашата страна или регион относно гранични стойности за чувствителност, резистентност и междинна чувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кинетиката на орално приложен кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е проучена при възрастни хора и сравнена с кларитромицин таблетки 250 mg и 500 mg с незабавно освобождаване. Установено е, че степента на абсорбция е еквивалентна, когато са приложени еквивалентни дневни дози. Абсолютната бионаличност е приблизително 50%. Установена е ниска или липсваща непредвидена акумулация и метаболитната диспозиция не се променя при хора след множество дозирание. Базирано на заключението за еквивалентна степен на абсорбция, следните *in vitro* и *in vivo* данни са приложими към формата с изменено освобождаване.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

In vitro

In vitro проучвания показват, че свързването на кларитромицин с протеини в човешка плазма средно е около 70% при концентрации от 0.45 до 4.5 µg/ml. Намаление на свързването до 41% при 45.0 µg/ml предполага, че местата на свързване могат да бъдат наситени, но това се случва само при концентрации, далеч надхвърлящи терапевтичните лекарствени нива.

In vivo

Резултати от проучвания с животни показват, че нива на кларитромицин във всички тъкани с изключение на централната нервна система, са няколко пъти по-високи от терапевтичните лекарствени нива. Най-високите концентрации обикновено се откриват в черния дроб, дробове, където отношенията тъкан към плазма (Т/Р) достигат 10 до 20.



Здрави индивиди

При нахранени пациенти, които приемат 500 mg кларитромицин с изменено освобождаване веднъж дневно, пиковите плазмени концентрации в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин са 1.3 и 0.48 $\mu\text{g/ml}$, съответно. Елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са приблизително 5.3 часа и 7.7 часа, съответно. Когато кларитромицин с изменено освобождаване 1000 mg се прилага веднъж дневно (2 x 500 mg), C_{max} в равновесно състояние на кларитромицин и на неговия хидроксилиран метаболит средно са 2.4 $\mu\text{g/ml}$ и 0.67 $\mu\text{g/ml}$, съответно. Полуживотът на изходното лекарство при 1000 mg дозово ниво е приблизително 5.8 часа, докато този на 14-ОН-кларитромицин е около 8.9 часа. T_{max} за 500 mg и 1000 mg дозите е приблизително шест часа. В равновесно състояние нивата на 14-ОН-кларитромицин не се повишават пропорционално на доза на кларитромицин, а полуживота на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит е с тенденция да бъде по-дълъг при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин заедно с общото понижение във формирането на 14-хидроксилирани и N-деметирирани продукти при по-високите дози показва, че нелинейният метаболизъм на кларитромицин става по-силно изразен при по-високи дози.

Уринната екскреция представлява приблизително 40% от доза на кларитромицин. Фекалната елиминация представлява приблизително 30%.

Пациенти

Кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит се разпределят бързо в телесните тъкани и течности. Ограничени данни от малък брой пациенти предполагат, че кларитромицин не достига значими нива в цереброспиналната течност след орални дози (*m.e.*, само 1 до 2% от серумните нива в ЦСТ при пациенти с нормална кръвно-ликворна бариера). Концентрациите в тъканите обикновено са няколко пъти по-високи от серумните концентрации.

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо една група от здрави хора с група пациенти с чернодробно увреждане, на които се дават 250 mg кларитромицин с незабавно освобождаване b.i.d. за два дни и единична 250 mg доза на третия ден, плазмените нива в равновесно състояние и системният клирънс за кларитромицин не се различават значимо между двете групи. За разлика от това концентрациите в равновесно състояние за 14-ОН метаболита са подчертано по-ниски в групата пациенти с чернодробно увреждане. Този намален метаболитен клирънс на изходното лекарство чрез 14-хидроксилиране частично се компенсира от повишение в бъбречния клирънс на изходното лекарство, което има за резултат сравними нива в равновесно състояние на изходното лекарство при чернодробно увредени и здрави субекти. Тези резултати показват, че не е необходимо коригиране на дозировката при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, но с нормална бъбречна функция.

Бъбречно увреждане

Проведено е проучване за оценка и сравнение на фармакокинетичния профил на множествени 500 mg орални дози кларитромицин с незабавно освобождаване при хора с нормална и понижена бъбречна функция. Плазмените нива, полуживотът, C_{max} и C_{min} за кларитромицин и неговия 14-ОН метаболит са по-високи и AUC е по-голяма при пациенти с бъбречно увреждане. K_{elim} и уринната екскреция са по-ниски. Степента на разлика между тези параметри корелира със степента на бъбречно увреждане; колкото по-тежко е бъбречното увреждане, толкова по-значима е разликата (Вижте раздели 4.3 и 4.2).

Възрастни

Проведено е също проучване за оценка и сравнение на безопасността и фармакокинетичните профили на множествени 500 mg орални дози кларитромицин с незабавно освобождаване при здрави възрастни мъже и жени спрямо тези при здрави млади мъже. В по-възрастната група циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна, отколкото при младата група, както за родителското лекарство, така и за 14-ОН метаболита. Въпреки това разлика между двете групи, когато бъбречният клирънс се корелира с креатининовото ниво, не е наблюдавана.



Заклучението от тези резултати е, че всеки ефект при използването на кларитромицин е свързан с бъбречната функция, а не с възрастта сама по себе си.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра, подостра и хронична токсичност

Извършени са проучвания с мишки, плъхове, кучета и/или маймуни с орално приложен кларитромицин. Продължителността на приложение варира от единична орална доза до неколkokратно дневно орално приложение за шест последователни месеца.

При проучвания на острата токсичност при мишки и плъхове, умира един плъх, но нито една мишка след единично приложение на 5 g/kg телесно тегло. Следователно медианната летална доза е по-висока от 5 g/kg, най-високата приемлива доза за приложение.

Няма нежелани ефекти дължащи се на кларитромицин при примати, изложени на 100 mg/kg/ден за 14 последователни дни или на 35 mg/kg/ден за един месец. Също така не са наблюдавани нежелани ефекти при плъхове, изложени на 75 mg/kg/ден за един месец, на 35 mg/kg/ден за три месеца или на 8 mg/kg/ден за шест месеца. Кучетата са по-чувствителни към кларитромицин, като толерират 50 mg/kg/ден за 14 дни, 10 mg/kg/ден за един и три месеца и 4 mg/kg/ден за шест месеца без странични ефекти.

Главните клинични белези при токсични дози в тези проучвания, описани горе, включват повръщане, слабост, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност. Две от десетте маймуни, получаващи 400 mg/kg/ден, умират на осмия лечебен ден; жълто оцветени фекалии са отделени в няколко изолирани случая от някои от оцелелите маймуни, на които е давана доза 400 mg/kg/ден за 28 дни.

Първичният таргетен орган при токсични дозировки във всички видове е черният дроб. Развитието на хепатотоксичност при всички видове се открива чрез ранно повишение на серумните концентрации на алкалната фосфатаза, аланин и аспартат аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза и/или лактат дехидрогеназа. Прекъсването на приема на лекарството обикновено има за резултат връщане до или към нормалните концентрации на тези специфични параметри.

Допълнителни тъкани, които по-рядко се засягат при различните проучвания, включват стомах, тимус и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. Конюнктивална инекция и лакримация, последващи близки до терапевтичните дозировки, са наблюдавани само при кучета. При масивна дозировка от 400 mg/kg/ден някои кучета и маймуни развиват потъмняване на роговицата и/или оток.

Фертилност, репродукция и тератогенност

Проучвания за фертилност и репродукция показват, че дневни дозировки от 150 до 160 mg/kg/ден при мъжки и женски плъхове не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилността, раждането и броя и жизнеността на потомството. Две проучвания за тератогенност с плъхове Wistar(p.o) и Sprague-Dawley(p.o. и i.v.), едно проучване с новозеландски бели зайци и едно проучване с маймуни макак не демонстрират каквато и да е тератогенност на кларитромицин. Само в едно допълнително проучване със Sprague-Dawley плъхове при подобни дози и практически подобни условия се открива много ниска, статистически незначима честота (приблизително 6%) на сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени в колонията. Две проучвания с мишки също показват променлива честота на цепнато небце (3 до 30%) след дози 70 пъти над горната граница на обичайната дневна човешка клинична доза (500 mg два пъти дневно), но не над максималната дневна човешка клинична доза, което предполага майчина и фетална токсичност, но не тератогенност.

За кларитромицин е показано, че причинява загуба на ембриона при маймуни, когато се прилага приблизително десет пъти над горната граница на обичайната дневна човешка доза (500 mg два



пъти дневно), започвайки от 20 гестационен ден. Този ефект се отдава на майчина токсичност на лекарството при много високи дози. Допълнително проучване с бременни маймуни при дозировки приблизително 2.5 до 5 пъти максималната планирана дневна дозировка не показва конкретна опасност за плода.

Доминантен летален тест при мишки, на които са давани 1000 mg/kg/ден (приблизително 70 пъти максималната човешка дневна клинична доза), е видимо отрицателен за мутагенна активност, а в Сегмент I проучване на плъхове, третирани с до 500 mg/kg/ден (приблизително 35 пъти максималната дневна човешка клинична доза) за 80 дни, не е показано доказателство за функционално увреждане на мъжката фертилност, дължащо се на тази продължителна експозиция на тези много високи дози кларитромицин.

Мутагенност

Извършени са проучвания за оценка на мутагенния потенциал на кларитромицин, като са използвани неактивни и активирани плъши чернодробни микрозомни тестови системи (тест на Ames). Резултатите от тези проучвания не осигуряват доказателство за мутагенен потенциал при лекарствени концентрации от 25 µg/петрива паничка или по-ниски. При концентрация от 50 µg лекарството е било токсично за всички изследвани щамове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, безводна (E 333)
Натриев алгинат (E 401)
Натриево калциев алгинат
Лактоза монохидрат
Повидон К30
Талк
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Макрогол 400
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E171)
Сорбинова киселина
Хинолиново жълт алуминиев лак (E104).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистер, съдържащ 5, 7 или 14 таблетки с изменено освобождаване.

PVC/PVdC блистерите са запечатани с 20 микрона твърдо, алуминиево фолио и са поставени в картонена кутия, придружени с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неприложимо.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Limited,
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road
Maidenhead,
Berkshire SL6 4XE,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010517

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

05.06.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2013 год.

