

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010792
Разрешение №	B6/M/Mp-51674
Издание №	25-09-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фромилид 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Fromilid 125 mg/5 ml granules for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml суспензия (1 спринцовка за перорално приложение) съдържа 125 mg кларитромицин (*clarythomycin*) (1 ml от пероралната суспензия съдържа 25 mg кларитромицин).

Помощни вещества с известно действие:

Фромилид 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия съдържа 331,0 mg/ml захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия

Гранулите за перорална суспензия от 125 mg/5 ml са дребни, безформени гранули с бял до мръсно бял цвят и с аромат на банан.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- инфекции на горните дихателни пътища (тонзило-фарингит, отитис медиа, остър синусит)
- инфекции на долните дихателни пътища (остър бактериален бронхит, обостряне на хроничен бронхит, пневмония и атипична пневмония)
- инфекции на кожата и подкожните тъкани
- инфекции, причинени от микобактерии (*Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*)
- профилактика по отношение на тези инфекции при пациенти, болни от СПИН
- за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с дуоденална или стомашна язва (винаги в комбинация с други лекарствени средства).

Фромилид гранули за перорална суспензия е предназначен за лечение при деца от 6 месеца до 12 годишна възраст.

Трябва да се имат предвид официалните препоръки за употреба на антибактериалните агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 годишна възраст - обикновено по 250 mg на всеки 12 часа. За лечение на синусит, тежки инфекции, причинени от *Haemophilus influenzae* - по 500 mg на всеки 12 часа. За ерадикация на *Helicobacter pylori* - 250 mg до 500 mg два пъти дневно, обикновено в продължение на 7 дни, в комбинирано лечение с други лекарства.



За лечение и профилактика на разпространение на инфекции с *Mycobacterium avium complex* се прилагат 500 mg на всеки 12 часа. Дозата може да бъде повишена. Максималната дневна доза е 2 g.

Педиатрична популация

Клинични изпитвания са проведени при употреба на педиатрична суспензия кларитромицин при деца на възраст между 6 месеца и 12 годишна възраст. Следователно при деца под 12 годишна възраст трябва да се използва педиатрична суспензия кларитромицин (гранули за перорална суспензия).

Деца под 12 годишна възраст - обичайната дозировка е 15 mg/kg дневно, разделени в два приема. Препоръчва се след приема на суспензията да се поема някаква течност. Пероралната суспензия съдържа малки гранулки, които не трябва да се сдъвкват, защото са горчиви. Предвидена е орална спринцовка за дозиране. В една пълна спринцовка има 5 ml суспензия, съдържаща 125 mg кларитромицин. След всяка употреба спринцовката трябва да се изплаква с вода.

Дозата за деца се определя от телесното тегло. В таблицата са посочени указания за дозиране.

Телесно тегло на детето	Доза в ml за пероралната суспензия 125 mg/5 ml (спринцовка)	Доза в mg
33 kg	10 ml два пъти дневно (2)	250 mg
24 kg	7,5 ml два пъти дневно (1½)	187,5 mg
16 kg	5 ml два пъти дневно (1)	125 mg
8 kg	2,5 ml два пъти дневно (½)	62,5 mg

Обикновено лечението продължава 5 до 10 дни.

За лечение и профилактика на инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* при деца се прилагат 15 mg/kg дневно в 2 приема. Максималната дневна доза при деца е 1 g. Лечението на инфекция с *Mycobacterium avium complex* е с голяма продължителност.

Пациенти с чернодробно увреждане

При леко или умерено чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната функция е нормална.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min, дозата на кларитромицина трябва да бъде намалена на половина, т.е 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежките инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни. Тъй като таблетката не може да бъде разделена, дозата не може да бъде по-малка от 500 mg дневно. Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване не може да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Приготвяне на суспензията

За приготвянето на 60 ml от суспензията (125 mg/5ml), е необходимо 42 ml пречистена или преварена и охладена вода. Бутилката се разклаща предварително, за да се оситнят гранулите. Прибавете приблизително ½ от необходимото количество вода. Веднага разклатете добре, за да се смеси цялото количество с водата, след което прибавете остатъка от водата. Разтворената суспензия трябва да достигне маркираното ниво на бутилката.

Приготвената суспензия е хомогенна, с жълтеникаво-бял цвят и с аромат на банан.



4.3 Противопоказания

Приложението на кларитромицин е противопоказано при пациенти, алергични към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други макролидни антибиотици.

Едновременното приложение на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е противопоказано, тъй като това може да доведе до токсичност на ергоалкалоидите.

Тъй като дозата не може да бъде по-малка от 500 mg дневно, кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс по-малко от 30 ml /min. Всички други форми могат да се използват при тази популация пациенти. Едновременното приложение на кларитромицин с перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на кларитромицин и някое от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointe (вж. точка 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължаване на QT-интервала (вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение с тикагрелор или ранолазин е противопоказано.

Кларитромицин не трябва да се използва едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират екстензивно от CYP3A4 ловастатин или симвастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Както и други мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се използва при пациенти, приемащи колхицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с хипокалиемия (риск от удължаване на QT-времето).

Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти, които страдат от тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на каквато и да било антибиотична терапия, като напр. кларитромицин, за лечение на инфекция с *H. Pylori*, може да доведе до развитие на резистентни към лекарството микроорганизми.

Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без внимателна преценка на съотношението полза/риск, особено през първите три месеца на бременността (вж. точка 4.6).

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 (вж. точка 4.2).

При приложение на кларитромицин са били докладвани нарушения в чернодробната функция, включително повишени чернодробни ензими и хепатоцелуларен и/или холестичен хепатит, с



или без жълтеница. Тази чернодробна дисфункция може да бъде тежка и обикновено е обратима. Има докладвани случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшествашо чернодробно заболяване или може да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се появят признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен 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 колит. Лечението с антибактериални средства нарушава нормалната флора на дебелото черво, което може 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. Затова трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кларитромицин, независимо от показанията. Трябва да се проведат микробни тестове и да се започне адекватно лечение. Лекарствата, потискащи перисталтиката трябва да се избягват.

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в старческа възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност. Има съобщения за смъртни при такива пациенти (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на кларитромицин и колхицин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание по отношение на едновременното приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини като триазолам и мидазолам (вж. точка 4.5).

Препоръчва се повишено внимание по отношение на едновременното приложение на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено с аминогликозиди. Мониторинг на вестибуларния апарат и слуховата функция трябва да се извършва по време на и след лечението.

Сърдечносъдови събития

Удължаване на QT-интервала, отразяващ ефектите върху реполяризацията на сърцето, които са свързани с риск за развитие на сърдечна аритмия и Torsade de Pointes, са наблюдавани при пациенти лекувани с макролиди, включително кларитромицин (вж. точка 4.8). Поради повишения риск от удължаване на QT-интервала и камерни аритмии (включително Torsade de Pointes), употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти приемащи астемизол, цизаприд, домперидон, пимизид и терфенадин; при пациенти с хипокалиемия; при пациенти с анамнеза за удължаване на QT-интервала или за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Освен това, кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при:

- Пациенти с коронарна болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия,
- Пациенти с хипомагнезиемия,
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT интервала, различни от тези които са противопоказани.

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последици при прилагане на макролиди, са показали различни резултати. Някои неинтервенционни проучвания са идентифицирали рядък краткосрочен риск от аритмия, инфаркт на миокарда и сърдечносъдова смъртност, свързана с макролиди, включително кларитромицин. Вземането



предвид на тези находки трябва да се балансира с ползите от лечението при предписване на кларитромицин.

Пневмония: С оглед на поява на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, е важно да се проведат тестове за чувствителност, когато се предписва кларитромицин за придобита в обществото пневмония. При придобита в болница пневмония, кларитромицин трябва да се използва в комбинация с допълнителни подходящи антибиотици.

Инфекции на кожата и подкожните тъкани с лека до умерена тежест: Тези инфекции най-често се причиняват от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата може да са резистентни на макролиди. Затова е важно да се проведат тестове за чувствителност. В случаите когато *beta*-лактамни антибиотици не могат да се използват (напр. при алергия), други антибиотици като напр. клиндамицин може да са лекарство за пръв избор. Съгласно съвременните ръководства, макролидите могат да се прилагат при кожни и инфекции на подкожните тъкани, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел, в случаите когато не може да се приложи лечение с пеницилин.

В случай на остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)), лечението с кларитромицин трябва да се прекрати незабавно и да започне незабавно подходящо лечение.

Кларитромицин трябва да се използва с внимание когато се прилага едновременно с лекарства, които индуцират цитохром CYP3A4 ензим (вж. точка 4.5).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици): Едновременно приемане на кларитромицин с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание при предписването на кларитромицин и други статини. Съобщават се случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. В случаи когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да бъде избегната е препоръчително предписването на най-ниската регистрирана доза на статините. Употребата на статини, които не са зависими от CYP3A метаболизъм (напр. флувастатин) може да бъде обмислена (вж. точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекарства/Инсулин: Едновременното приемане на кларитромицин и перорални хипогликемични лекарства (като сулфонилуреи) и/или инсулин може да доведе до значима хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата (вж. точка 4.5).

Перорални антикоагуланти: Съществува риск от сериозна хеморагия и значително повишаване на INR (отношение между протромбиновото време и времето на контролата) и на протромбиновото време, когато варфарин и кларитромицин се прилагат едновременно (вж. точка 4.5). INR и протромбиновото време трябва да се проследяват често в периода на едновременен прием на кларитромицин и перорални антикоагуланти.

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

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

Приложението на кларитромицин при пациенти с порфирия трябва да се избягва.



Не е натрупан достатъчно опит относно ефективността и безопасността на употребата на кларитромицин при деца под 6 месечна възраст и деца, инфектирани с *Mycobacterium avium complex* под 20 месечна възраст.

Специални предупреждения за помощните вещества

Гранулите за перорална суспензия съдържат захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

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:

Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин

Докладвани са повишени нива на цизаприд при пациенти, лекувани едновременно кларитромицин и цизаприд. 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. точка 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 камерно мъждене и torsades de pointes (вж. точка 4.3). В клинично изпитване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до двукратно и 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.

Ерготамин/дихидроерготамин

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 и на централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Перорално приложение на мидазолам

Когато мидазолам е бил назначаван за едновременно приложение с таблетки кларитромицин (500 mg два пъти дневно), след перорално приложение на мидазолам площта под кривата (AUC) на мидазолам е била увеличена 7 пъти. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация, което повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Случаи на рабдомиолиза са съобщавани при пациенти, приемащи кларитромицин едновременно с тези статини. Ако лечението с кларитромицин не може да бъде избегнато, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекратена по време на курса на лечение.



Препоръчва се внимание при предписването на кларитромицин и статини. В случай, когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да бъде избегната се препоръчва предписването на най-ниската регистрирана доза на статина. Може да се обмисли употребата на статин, който не е зависим от СУРЗА метаболизъм (напр. флувастатин). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.

Ефекти на другите лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарствата, които са индуктори на СУРЗА (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин, водещи до понижаване на ефикасността му. Освен това, може да е необходимо мониториране на плазмените нива на индукторите на СУРЗА, които може да са се повишили поради инхибиране на СУРЗА, от кларитромицин (вж. също в съответната продуктова информация за приложението на инхибиторите на СУРЗА4). Едновременното прилагане на рифабутин и кларитромицин може да доведе до повишаване на серумните нива на рифабутин и намаляване на серумните нива на кларитромицин като съществува и повишен риск от увеит.

За следните лекарства е известно или се подозира, че оказват влияние на циркулиращите концентрации на кларитромицин. Налага се коригиране на дозата на кларитромицин или може да се наложи разглеждане на алтернативни лечения.

Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром Р 450 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-ОН-кларитромицин, също микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желният ефект може да бъде влошен при едновременно прилагане на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин е намалена чрез етравирин, въпреки това концентрацията на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин, е повишена. Тъй като активността на 14-ОН-кларитромицин срещу *Mycobacterium avium complex* (МАС) е намалена, цялостната активност срещу този патоген може да бъде повлияна, поради което трябва да се обмисли алтернативно лечение с кларитромицин срещу МАС.

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 осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на кларитромицин. Максималната концентрация (C_{max}) на кларитромицин е повишена с 31%, C_{min} - с 182% и площта под кривата (AUC) - със 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 от



30 до 60 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с КК < 30 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%. Дози, по-високи от 1 g дневно не трябва да се прилагат заедно с ритонавир.

Подобни корекции на дозата трябва да се обмислят при пациенти с намалена бъбречна функция, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен усилвател с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. раздела по-долу, двупосочни лекарствени взаимодействия).

Ефекти на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, метаболизирани 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 прилаганите с кларитромицин лекарства.

Употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти, получаващи лекарствени продукти, субстрати на CYP3A, като астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин, поради риск от удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включващи камерна тахикардия, камерна фибрилация и torsades de pointes (вж. точка 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин е противопоказана също с ергоалкалоиди, перорален мидазолам, инхибитори на HMG CoA редуктаза, метаболизирани основно от CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолазин (вж. точка 4.3).

Необходимо е внимание когато кларитромицин се прилага едновременно с други лекарства, за които се знае, че са субстрати на CYP3A изоензима, особено ако субстратът на CYP3A има тесни терапевтични граници (напр. карбамазепин) и/или субстратът се метаболизира екстензивно от този изоензим. Може да се обмисли корекция на дозата, и когато е възможно, да се проследяват внимателно серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A, при пациенти, които получават едновременно кларитромицин. Лекарства или лекарствени класове, за които се знае или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим включват (но този списък не е изчерпателен) алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, тиазолам и винбластин.

Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от цитохром P450 системата, са фенитоин, теофилин и валпроат.

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 с кларитромицин трябва да се мониторира серумните нива на хинидин и дизопирамид.

Има пост-маркетингови съобщения за хипогликемия при едновременния прием на кларитромицин и дизопирамид. Поради това нивата на кръвната глюкоза трябва да се проследяват по време на едновременния прием на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични агенти/Инсулин

С определени хипогликемични лекарства като натеглинид и репаглинид, може да се наблюдава инхибиция на ензима CYP3A, което може да причини хипогликемия при едновременната им употреба с кларитромицин. Необходимо е внимателно проследяване на нивата на глюкозата.



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 рН е била от 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 дозата на първите.

Теофилин, карбамазепин

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

Толтеродин

Метаболизмът на толтеродин се осъществява предимно с помощта на 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при популацията с липса (недостиг) на CYP2D6, 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 слаби метаболитатори на 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 централната нервна система (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

Необходимо е внимание относно едновременното 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 гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите 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 (вж. точка 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

Едновременно перорално приложение на кларитромицин таблетки и зидовудин при HIV - инфектирани възрастни пациенти може да доведе до намаляване на стационарните концентрации на зидовудин. Тъй като кларитромицин повлиява при усвояването на едновременно прилаган перорално с него зидовудин, това взаимодействие може да бъде до голяма степен избегнато, когато съществува 4-часов интервал на прием между всяко лекарство. Това взаимодействие не се проявява при деца, заразени с HIV, приемащи кларитромицин суспензия със зидовудин или дидеоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, когато кларитромицин се прилага чрез интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействието на инхибитори на CYP3A, включително кларитромицин с лекарства, които не се метаболизират от CYP3A (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчва се определяне на серумните нива на тези лекарства, когато се прилагат едновременно с кларитромицин. Има съобщения за повишаване на серумните 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 експозицията 14(OH)-хидрокси-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

Изисква се внимание при едновременния прием на кларитромицин и блокери на калциевите канали, метаболизиращи се от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риска от хипотензия. Плазмената концентрация на кларитромицин, както и на блокери на калциевите канали, може да се повиши поради това взаимодействие. При пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил са наблюдавани хипотония, брадиаритмия и млечна ацидоза.



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, което е доказателство за 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 на равновесните концентрации (AUC) и максималните концентрации (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 дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време, установено по време на проучвания по отношение на дозата/лекарствената форма. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на меките желатинови капсули не са показателни по отношение на ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на неподсилен саквинавир не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на бременност не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при мишки, плъхове, зайци и маймуни, възможността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие не може да се изключи. Затова използването по време на бременност не се препоръчва, без внимателна преценка на ползите от лечението срещу риска.

Кърмене

Безопасността на кларитромицин по време на кърмене на новородени не е била оценена. Кларитромицин се отделя в майчиното мляко. Майките не трябва да кърмят по време на лечението.

Фертилитет

Проучвания върху плъхове не показват данни за вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на кларитромицин върху способността за шофиране или работа с машини. Възможността от развитие на замаяване, световъртеж, объркване и дезориентация, които могат да възникнат след прием на лекарства, трябва да бъде взета под внимание преди пациентите да шофират или използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



a. Обобщение на профила на безопасност

Много честите и честите нежелани реакции, свързани с лечението с кларитромицин както при възрастни, така и при детското население, са болки в корема, диария, гадене, повръщане и променен вкус. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензитет и са в съответствие с познатия профил на безопасност на макролидните антибиотици. (вж. раздел Б от точка 4.8). Няма значима разлика в честотата на тези нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, по време на клинични изпитвания между популацията пациенти с или без съществуващи микобактериални инфекции.

b. Таблично резюме на нежеланите реакции

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции, съобщени при клинични проучвания и от пост-маркетинговия опит с кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено и таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, за които се счита, че са възможно свързани с кларитромицин, са показани по системно-органен клас и честота, като е използвана следната конвенция:

- много чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$),
- нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$),
- редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$),
- много редки ($< 1/10\ 000$)
- с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции от пост-маркетинговия опит; не може да бъде оценена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност, когато сериозността може да бъде оценена.

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Кандидоза, гастроентерит ¹ , инфекции ² , вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения ³ , тромбоцитопения ² , еозинофилия ³	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения	Инсомния	Тревожност, нервност ² ,	Психично разстройство, състояние на обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища
Нарушения на нервната система	Загуба на вкуса, главоболие,	Замаяност, сомнолентност ⁵ , тремор	Конвулсии, агезия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на		Вертиго, увреждане на	Глухота



ухото и лабиринта		слуха, шум в ушите	
Сърдечни нарушения		Електрокардиографско удължаване на QT ⁶ , палпитации	Torsade de pointes ⁶ , камерна тахикардия ⁶ , камерно мъждене
Съдови нарушения			Хеморагия ⁷
Респираторни, тораякални и медиастинални нарушения		Епистаксис ¹	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ⁸ , повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Гастроезофагиална рефлуксна болест ¹ , гастрит, простралгия ¹ , стоматит, глосит, раздуване на корема ³ , констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепато-билиарни нарушения	Абнормна чернодробна функция	Холестаза ³ , хепатит ³ , повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата, повишаване на гама-глутамилтрансфераза ³	Чернодробна недостатъчност ⁹ , хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, хиперхидроза	Сърбеж, уртикария, макуло-папулозен обрив ²	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (например остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), Stevens-Johnson синдром ⁴ , токсична епидермална некролиза ⁴ , лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми ² , миалгия ¹	Рабдомиолиза ^{1,11} , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението		Неразположение ³ , повишена температура ² , астения, болка в гърдите ³ , втрисане ³ , умора ³	
Изследвания		Повишаване на	Повишаване на International



		алкалната фосфатаза в кръвта ³ , повишаване на лактатдехидрогеназата в кръвта ³	normalised ratio ⁷ , удължаване на протромбиновото време ⁷ , необичаен цвят на урината
--	--	---	--

¹ НЛР, съобщавани само при таблетките с удължено освобождаване

² НЛР, съобщавани само при гранулите за перорална суспензия

³ НЛР, съобщавани само при таблетките с незабавно освобождаване

^{4, 6, 8} вж. точка а)

^{5, 7, 10} вж. точка в)

с. Описание на избрани нежелани реакции

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

Налице са пост-маркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти от страна на централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременната употреба на кларитромицин и триазолам. Необходимо е наблюдение на пациента за засилване на фармакологичните ефекти от ЦНС (вж. точка 4.5).

Има редки съобщения за наличие на кларитромицин таблетки с удължено освобождаване в изпражненията, много от които са настъпили при пациенти с анатомични (включително илеостома или колостомия) или функционални стомашно-чревни разстройства със съкратен път на преминаване през стомашно-чревния тракт. Има няколко съобщения за наличие на остатъци от таблетка при настъпила диария. Препоръчително е пациентите, които открият наличие на остатъци от таблетката в изпражненията и нямат подобрене в състоянието, да преминат към различна форма кларитромицин (например суспензия) или на друг антибиотик.

Специална популация: Нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка Д)

г. Педиатрично население

Клиничните изпитвания са били проведени с помощта на кларитромицин педиатрична суспензия при деца от 6 месеца до 12 години на възраст. Ето защо, деца под 12-годишна възраст трябва да използват кларитромицин педиатрична суспензия. Няма достатъчно данни, за да се препоръча дозов режим за използване на i.v. форма на кларитромицин при пациенти, на възраст по-малки от 18 години.

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите, както при възрастните.

д. Други специални популации

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани 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, най-често съобщаваните нежелани реакции от пациентите, лекувани с обща дневна доза от 1000 mg и 2000 mg кларитромицин са били: гадене, повръщане, промяна в вкус, коремна болка, диария, обрив, флатуленция, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишаване на серумната глутаминова оксалацетат трансaminaза (SGOT) и серумната глутамат пируват трансaminaзи (SGPT). Допълнителни реакции с ниска честота са задух, безсъние и сухота в устата. Случаите са сравними с тези на пациентите, лекувани с 1000 mg и 2000 mg, но



обикновено са около 3 до 4 пъти по-често за тези пациенти, които получават обща дневна доза от 4000 mg на кларитромицин.

При тези имунокомпрометирани пациенти, оценките на лабораторните стойности са направени чрез анализ на тези стойности извън сериозно нарушено ниво (т.е. крайно висок или нисък лимит) за определен тест. Въз основа на тези критерии, при около 2% до 3% от тези пациенти, които са получавали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, са налице сериозно абнормално повишени нива на SGOT и SGPT и абнормално нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. По-нисък процент от пациентите в тези две дозови групи, са имали също повишени нива на урея в кръвта. Малко по-високо зачестяване на абнормни стойности за всички параметри са отбелязани при пациенти, които са получавали 4000 mg дневно, с изключение на белите кръвни клетки.

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

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 приемът на големи количества кларитромицин може да доведе до появата на стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, приел осем грама кларитромицин е наблюдавано последващо нарушение на менталните функции, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Предприемане на мерки

Нежеланите реакции, придружаващи предозирането, трябва да се лекуват с помощта на стомашна промивка за елиминиране на неабсорбираното лекарство и поддържащи мерки. Както при останалите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.

В случай на предозиране кларитромицин I.V. (прах за разтвор за инжекции) трябва да се спре и да се предприемат всички необходими поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: антиинфекциозни за системна употреба, макролидни антибиотици, АТС код J01FA09.

Механизъм на действие

Кларитромицин е макролиден полусинтетичен дериват на еритромицина. Макролидите се свързват обратимо с Р-центъра на 50S рибозомната субединица и инхибират белтъчния синтез. В резултат на това се прекъсва нормалното функциониране на бактериалната клетка. Благодарение на твърде разнообразната структура на рибозомите в човешката клетка, свързването на макролидите с тези рибозоми е предотвратено и това вероятно е причината за



ниската токсичност на макролидите при хората. Хлорамфеникол и линкозамидите в същите бактерии се конкурират с макролидите за свързване на Р-място, което води до антагонистично действие.

Освен кларитромицин, неговият метаболит 14- хидроксикларитромицин е също ефективен. Той е два пъти по ефективен от кларитромицин по отношение на *Haemophilus influenzae*.

Основното действие на макролидите е бактериостатично, но то зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и фазата на жизнения цикъл, в момента, в който е въведен антибиотикът. Подобно на другите макролиди, кларитромицин може да действа и бактерицидно. Той оказва бактерициден ефект върху *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*.

Съвременните изследвания с еритромицин са доказали, че най-добрият индикатор за прогнозиране ефективността на макролидите, е времето за достигане на концентрация, надвишаваща MIC.

Антибактериална ефективност

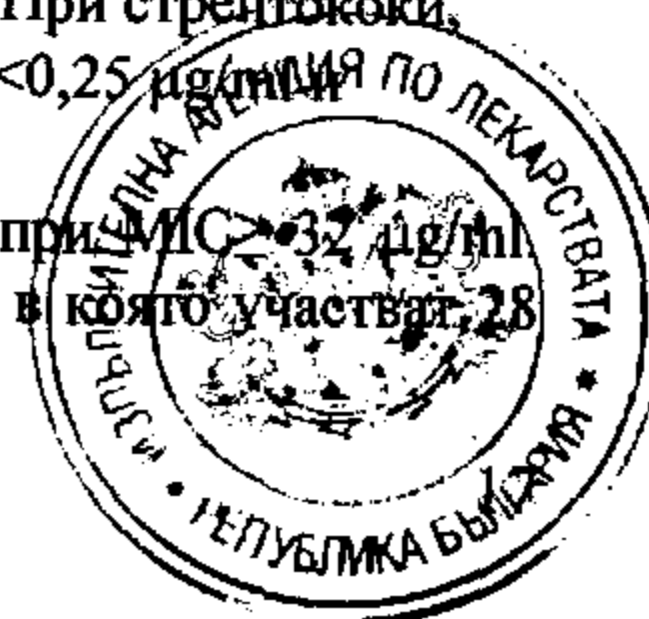
Кларитромицин действа бактериостатично и бактерицидно по отношение на голям брой грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, които могат да бъдат аероби, анаероби или факултативни анаероби, други бактерии (микоплазми, уреаплазми, хламидии, легионели) и атипични микобактерии.

Таблица 1. Бактерии, чувствителни към кларитромицин

Аеробни грам-положителни бактерии	Аеробни, Грам-отрицателни бактерии	Анаеробни бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Грам-положителни бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	Грам-отрицателни бактерии
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Други микроорганизми		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium lepra</i>	

При определяне чувствителността на бактериите спрямо кларитромицин е използван стандартизиран метод на базата на разреждане (NCCLS). Един микроорганизъм е чувствителен към кларитромицин, ако MIC е < 2 µg/ml, а резистентен при MIC < 8 µg/ml. При стрептококи, включително *Streptococcus pneumoniae*, границата на чувствителност е MIC < 0,25 µg/ml, границата на резистентност е MIC > 1,0 µg/ml.

Haemophilus influenzae е чувствителен при MIC < 8 µg/ml и резистентен при MIC > 32 µg/ml. През 2004 European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), в която участват 28



държави публикува данни за резистентност на инвазивните щамове на *Streptococcus pneumoniae* за периода 1999-2002 год. Общата резистентност на пневмококи към пеницилини е 10%, към еритромицин 17% и 6% са били резистентни към пеницилин и еритромицин. Резистентността към пеницилин и еритромицин е била най-висока в страните от Южна Европа, по-специално Испания и Франция, където е била 25%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кларитромицин е стабилен в присъствие на стомашна киселина. Бионаличността му е приблизително 55% от перорално приетата доза. Храната може да забави резорбцията, но не променя съществено бионаличността на кларитромицин. Около 20% от кларитромицин бързо се метаболизира до 14-хидрокси кларитромицин, със същия биологичен ефект, както при кларитромицин. При здрави доброволци са установени серумни концентрации, пропорционални на количеството приета доза. Препаратът достига максимални серумни концентрации за по-малко от 3 часа. След единична перорална доза от 250 mg кларитромицин, средните концентрации са 0,62 $\mu\text{g/ml}$ до 0,84 $\mu\text{g/ml}$, а след единична доза от 500 mg, те са били от порядъка на 1,77 до 1,89 $\mu\text{g/ml}$. Съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 0,4 до 0,7 $\mu\text{g/ml}$ след прием на доза от 250 mg и от 0,67-0,8 $\mu\text{g/ml}$ след доза от 500 mg. Стойностите на площта под кривата на серумната концентрация във времето (AUC x време) са 4 $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ след прием на доза от 250 mg и 11 $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ след прием на доза от 500 mg.

След многократен прием на дози от 250 mg кларитромицин два пъти дневно, равновесна концентрация на кларитромицин се достига след петата доза, с максимална концентрация на кларитромицин 1 $\mu\text{g/ml}$ и на 14-хидрокси кларитромицин 0,6 $\mu\text{g/ml}$.

Максималните равновесни концентрации при деца, приемащи кларитромицин под форма на орална суспензия в дози 7,5 mg/kg 2 пъти дневно на всеки 12 часа, са от порядъка на 3 $\mu\text{g/ml}$ до 7 $\mu\text{g/ml}$, а съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 1 $\mu\text{g/ml}$ до 2 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Макролидите са с ниска степен на йонизация и са мастно разтворими, което обуславя доброто им разпространение в телесните течности и тъкани. Обикновено концентрациите на кларитромицин в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните концентрации. Високи концентрации са установени в белите дробове (8,8 mg/kg), сливиците (1,6 mg/kg), лигавицата на носа, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, хрчките и средното ухо. Обемът на разпределение на кларитромицин при здрави доброволци след прием на единична доза от 250 mg и/или 500 mg е съответно 226 до 266 L или 2,5 l/kg. Обемът на разпределение на 14-хидрокси кларитромицин е 304 до 309 L. Кларитромицин се свързва в малка степен и обратимо със серумните протеини.

Метаболизъм и елиминиране

Кларитромицин се метаболизира в черния дроб. Установени са най-малко 7 метаболита. Най-важният е 14-хидрокси кларитромицин. Кларитромицин се екскретира главно в урината под форма на метаболити или в непроменен вид и в много по-малък процент (4%) във фекалиите. Около 20% от доза 250 mg и 30% от доза 500 mg се елиминират непроменени в урината. 10% до 15% от приетата доза се екскретират в урината под форма на 14-хидрокси кларитромицин. Времето на полуживот на кларитромицин в доза 250 mg/12h е 3-4 часа, в дози 500 mg/12h, 5-7 часа.

Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Деца и кърмачета: Резултатите от клиничните изпитвания са показали, че фармакокинетиката на кларитромицин в доза 7,5 mg/kg телесно тегло, приета 2 пъти дневно, е подобна на фармакокинетиката при възрастни.



Пациенти в старческа възраст: Според отчетените резултати при пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата, освен в случаите с тежко функционално бъбречно увреждане.

Влияние на заболяване върху фармакокинетиката: След прием на 200 mg кларитромицин, при пациенти с тежко бъбречно заболяване, се наблюдава повишена максимална плазмена концентрация и AUC и понижено елиминиране на кларитромицин в сравнение със здрави доброволци. Общото елиминиране на кларитромицин при пациенти с тежко бъбречно увреждане се понижава от 26,5% до 3,3%, в сравнение със здрави възрастни. Тези резултати показват необходимостта от понижаване на дозата или увеличаване на интервала от време между приемите при пациенти с чернодробно увреждане, те не се различават от концентрациите при здрави хора, докато концентрациите на 14-хидрокси метаболита са по-ниски.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни са само на база на много високо натоварване, превишаващо това при хората, което е слабо значимо за клиничната практика.

Проведените изследвания по отношение на остра токсичност са установили, че при лабораторни животни токсичността на кларитромицин е ниска. LD₅₀ след перорален прием е от 1,5 до >5g/kg, а след парентерално приложение от 0,7g/kg до > 5,0 g/kg.

Многократното приложение на много големи дози (два до осем пъти над максималната доза при хора) показва, че кларитромицин има хепатотоксични и нефротоксични ефекти и вредни ефекти върху стомашно-чревния тракт. След прекратяване на приема на лекарството, променените стойности на чернодробните функционални тестове се възвръщат към нормални стойности.

Фертилитет, репродуктивност и тератогенност

Проучванията, проведени при плъхове, при перорални дози до 500 mg/kg/ден (най-високата доза, свързана с проява на бъбречна токсичност), не показват доказателства за наличие на свързани с кларитромицин неблагоприятни ефекти върху фертилитета при мъжките индивиди. Тази доза съответства на еквивалентна доза при хора (HED), приблизително 5 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) на база mg/m² за индивид с телесно тегло 60 kg.

Проучвания за фертилитет и репродуктивност показват, че дневни дози от 150 mg/kg/ден (най-високите тествани дози) не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилитета, раждането, броя и жизнеността на потомството. Изследванията за тератогенност при перорален прием при плъхове (Wistar and Sprague-Dawley), при новозеландски бели зайци (New Zealand White) и маймуни макак не демонстрират тератогенност на кларитромицин, при прием в най-високите тествани дози - до 1,5, 2,4 и 1,5 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) на база mg/m² за съответните видове. Въпреки това, подобно проучване при плъхове (Sprague-Dawley) показва ниска (6%) честота на сърдечносъдови аномалии, които изглеждат се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания с мишки също показват променлива честота (3-30%) на целпато небце при ~ 5 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) на база mg/m² за индивид с телесно тегло 60 kg. Загуба на ембриона се наблюдава при маймуни, но само при нива на дозата, които ясно са токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Гранули за перорална суспензия 125 mg/5 ml

карбомер

повидон

хипромелозен фталат



талк
пречистено рициново масло
ксантанова гума
аромат на банан (съдържа също захароза)
лимонена киселина
калиев сорбат
силициев диоксид, колоиден безводен
титанов диоксид (E171)
захароза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Приготвената суспензия може да се използва в продължение на 14 дни при температура под 25°C, като се съхранява на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка, пластмасови запушалка, спринцовка за перорално приложение: гранули за разтваряне на 60 ml перорална суспензия от 125 mg/5 ml, в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20010492

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

Дата на първо разрешение: 22.06.2006 г.

Дата на последно подновяване: 06.12.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

