

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9900360/59
Разрешение №	68 959-5 20-03-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фромилид 250 mg филмирани таблетки
Фромилид 500 mg филмирани таблетки

Fromilid 250 mg film-coated tablets
Fromilid 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg или 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките от 250 mg и 500 mg са овални, двойноизпъкнали, бледо кафеникаво-жълти филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Кларитромицин е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към него микроорганизми:

- Инфекции на долните дихателни пътища (например, остър и хроничен бронхит и пневмония).
- Инфекции на горните дихателни пътища (например, синусит и фарингит).
- Кларитромицин е подходящ за начална терапия на придобити в обществото респираторни инфекции като е доказано, че е активен *in vitro* срещу най-честите и атипични респираторни патогени, изброени в раздел 5.1.
- Инфекции на кожата и меките тъкани, леки до умерени по тежест.
- За ерадикация на *H. Pylori* при пациенти с дуоденална язва, в комбинация с потискащи киселината средства като омепразол и лансопразол.

Фромилид филмирани таблетки е показан за лечение на възрастни и деца над 12-годишна възраст.

Необходимо е да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериални агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациенти с инфекции на дихателните пътища/на кожата и меките тъкани

Възрастни: Обичайната доза е 250 mg два пъти дневно, въпреки, че може да бъде увеличена до 500 mg два пъти дневно при тежки инфекции.

Обичайната продължителност на лечението е от 6 до 14 дни.

Деца на възраст над 12 години: както при възрастни.

Деца под 12 години: Провеждани са клинични изпитвания с кларитромицин педиатрична суспензия при деца от 6 месеца до 12 годишна възраст. Ето защо, деца под 12-годишна възраст трябва да използват кларитромицин гранули за перорална суспензия.



Ерадикация на H. Pylori при пациенти с дуоденална язва (възрастни)

Тройна терапия (7 - 14 дни)

Кларитромицин (500 mg) два пъти дневно и ланзопразол 30 mg два пъти дневно трябва да се прилагат с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно в продължение на 7 - 14 дни.

Тройна терапия (7 дни)

Кларитромицин (500 mg) два пъти дневно и ланзопразол 30 mg два пъти дневно трябва да се прилагат с метронидазол 400mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (7 дни)

Кларитромицин (500 mg) два пъти дневно и 40 mg омепразол дневно трябва да се прилагат с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно или метронидазол 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (10 дни)

Кларитромицин (500 mg) два пъти дневно трябва да се прилага с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно и 20 mg омепразол дневно в продължение на 10 дни.

Двойна терапия (14 дни)

Обичайната доза е 500 mg кларитромицин три пъти дневно в продължение на 14 дни. Кларитромицин трябва да се прилага перорално с омепразол 40 mg веднъж дневно. Проведено е пилотно изследване с омепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 28 дни. Поддържащи проучвания са проведени с омепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни.

Пациенти в старческа възраст: както при възрастни.

Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, 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 таблетките с изменено освобождаване не могат да се делят и не може да се получи доза по-малка от 500 mg дневно, кларитромицин таблетки с изменено освобождаване не могат да се използват при тези пациенти (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, макролидни антибиотици или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Тъй като при таблетки с изменено освобождаване дозата не може да бъде намалена на по-малко от 500 mg дневно, кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min. Всички други форми могат да се използват при тази популация пациенти.

Съпътстващото приложение на кларитромицин с перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).

Съпътстващото 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. точки 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).

Съпътстващото приложение с тикагрелор, ивабрадин или ранолазин е противопоказано.

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

Кларитромицин не трябва да се прилага на пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT-интервала).

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

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за 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.

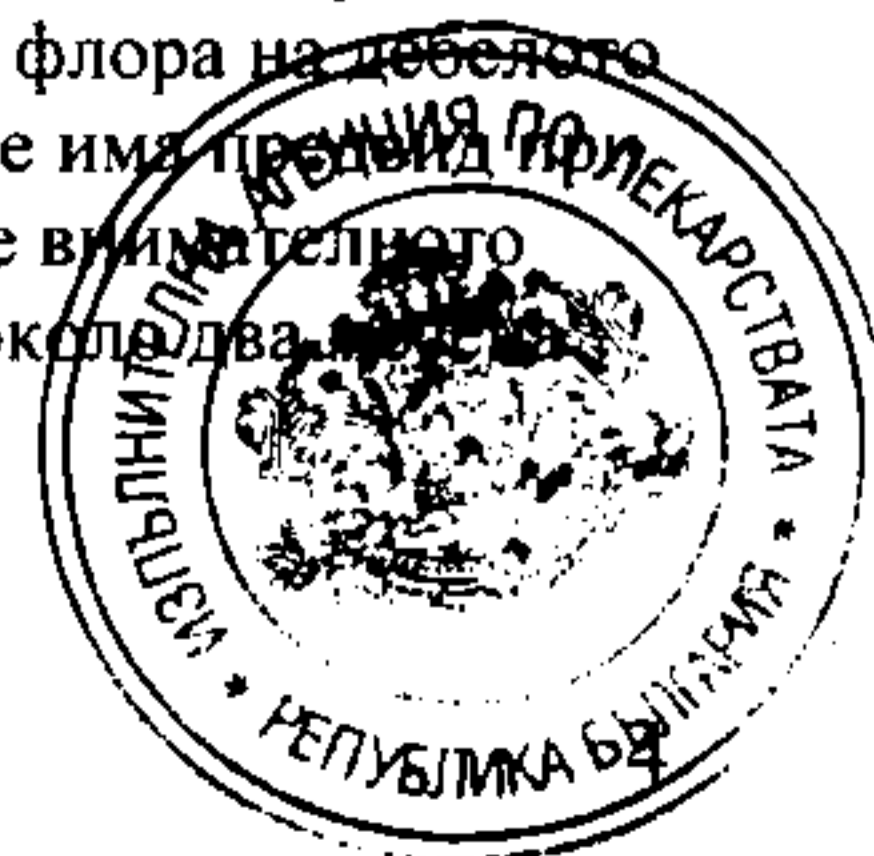
Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без внимателна преценка на ползата и риска, особено през първите три месеца на бременността (вж. точка 4.6).

Кларитромицин се метаболизира 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 чернодробна недостатъчност с фатален край (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо 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 живота-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, подтискащи перисталтиката трябва да се избягва.

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при съпътстващото 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). Съпътстващото приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

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

Препоръчва се повишено внимание по отношение на съпътстващото 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, 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 неинтервенционални 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 на кларитромицин за придобита в обществото пневмония. При придобита в обществото пневмония получена в болницата, 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*, кат ои 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* (еритразма), 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): Съпътстващото приложение на кларитромицин с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3). Препоръчва се повишено внимание при предписването на кларитромицин с други статини. Докладвана е рабдомиолиза при пациенти, приемащи кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. В случаи, когато съпътстващата употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, е препоръчително да се предпише най-ниската регистрирана доза. Прилагането на статин, който не е зависим от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) може да бъде обмислено (вж. точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин: Съпътстващото приложение на кларитромицин и перорални хипогликемични лекарства (като сулфанилурейни) 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. Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан, особено при пациенти с висок риск от кръвене (вж. точка 4.5).

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, наред с линкомицин и клиндамицин.

Кларитромицин трябва да се избягва при пациенти с порфирия.

Няма проучвания относно ефективността и безопасността на кларитромицин при деца под 6 месеца и деца инфектирани с *Mycobacterium avium complex* под 20 месечна възраст.

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 с 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, съпътстващото 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 съпътстващо 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 централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин и 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. Съпътстващото приложение на перорален мидазолам и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Съпътстващата употреба на кларитромицин и ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират екстензивно от CYP3A4 и едновременното третиране с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация, което води до повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Получавани са съобщения за рабдомиолиза 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 преустановена по време на курса на лечение.

Необходимо е внимание при предписване на кларитромицин със статини. В случаи, когато съпътстващата употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, е препоръчително да се предпише най-ниската регистрирана доза. Прилагането на статин, който не е зависим от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) може да бъде обмислено (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на миопатия.

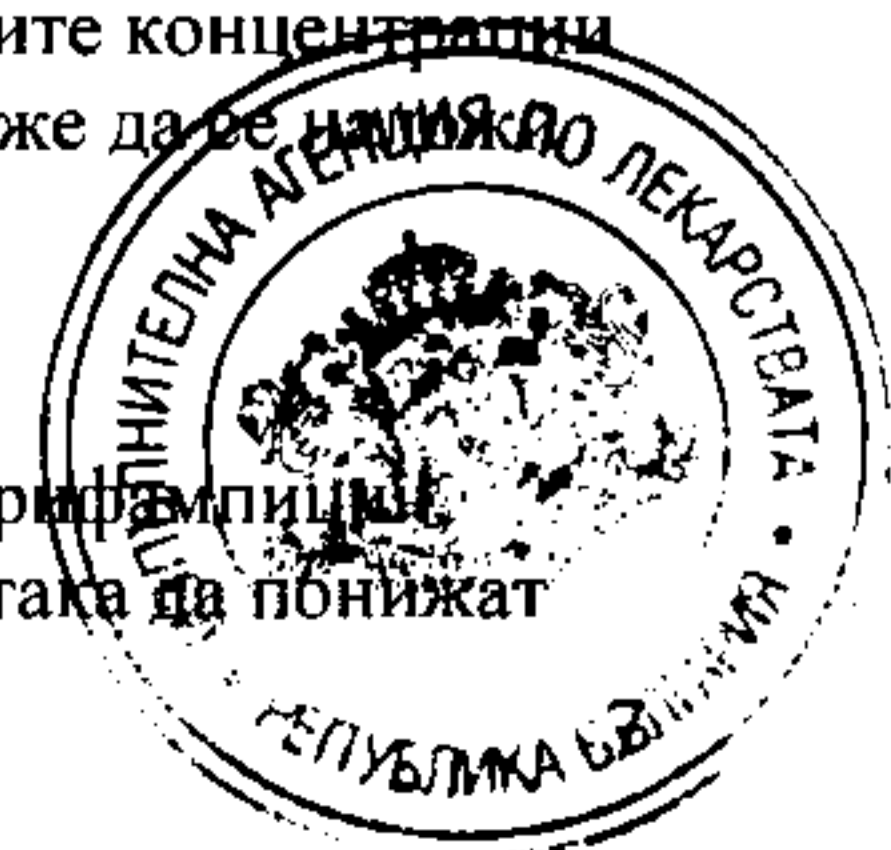
Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарствата, които са индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин водещо до понижаване на ефикасността му. Освен това, може да е необходимо мониториране на плазмените нива на индукторите на CYP3A, които може да са се повишили поради инхибиране на CYP3A, от кларитромицин (вж. също в съответната продуктова информация за приложението на инхибиторите на CYP3A4). Съпътстващото 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.

Следните лекарства е известно или се подозира, че повлияват на циркулиращите концентрации на кларитромицин; Налага се коригиране на дозата на кларитромицин или може да се наложи разглеждане на алтернативни лечения.

Ефавиренц, невипарин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром P 450 системата като ефавиренц, невипарин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да засилят метаболизма на кларитромицин и така да понижат



плазмените му нива, като повишават тези на 14-ОН-klarитромицин, също микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на klarитромицин и 14-ОН-klarитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде влошен при съпътстващо прилагане на klarитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на klarитромицин е била намалена от етравирин, въпреки че концентрациите на активния метаболит 14-ОН-klarитромицин, са били повишени. Поради намалената активност на 14-ОН-klarитромицин срещу *Mycobacterium avium complex* (MAC), цялостната активност срещу този патоген може да се повлияе, поради което трябва да се обмисли алтернатива на klarитромицин за лечението на MAC.

Флуконазол

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

Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че съпътстващата употреба на ритонавир 200 mg на всеки осем часа и klarитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на klarитромицин. Максималната концентрация (C_{max}) на klarитромицин е повишена с 31%, C_{min} - с 182% и площта под кривата (AUC) - със 77% при съпътстваща употреба на ритонавир. Наблюдавано е пълно потискане на образуването на 14-ОН-klarитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на klarитромицин, 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 klarитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с КК < 30 ml/min дозата на klarитромицин 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 klarитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на klarитромицин, 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 прилаганите с klarитромицин лекарства.

Употребата на klarитромицин 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 klarитромицин е противопоказана също с ергоалкалоиди, перорален митозоламин, инхибитори на HMG CoA редуктаза, метаболизиращи основно от CYP3A4 (напр. симвастатин), колхицин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (вж. точка 4.3).



Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансминазите (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, ривароксабан, апиксабан), 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.

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs)

Директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати на ефлуксния транспортер P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-гр. Трябва да се обърща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с тези средства, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.4).

Антиаритмици

Съществуват пост маркетингови 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.

Съществуват пост маркетингови съобщения за хипогликемия при съпътстващата употреба на кларитромицин и дизопирамид. Поради това нивата на кръвната глюкоза трябва да наблюдават по време на съпътстващата употреба на кларитромицин и дизопирамид.

Хидроксихлорохин и хлорохин

Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи тези лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, поради потенциала да индуцират сърдечна аритмия и сериозни нежелани сърдечносъдови събития.

Перорални хипогликемични агенти/Инсулин

С определени хипогликемични лекарства като натеглинид, пиоглитазон, и репаглинид и розиглитазон, може да се наблюдава инхибиране на ензима CYP3A от кларитромицин, и може да доведе до хипогликемия при съпътстващата им употреба. Препоръчва се внимателно мониториране 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 съпътстващата употреба на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на pH 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 като CYP3A може да бъде инхибиран при съпътстващото 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 метаболизатори 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. Съпътстващото 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 съпътстващото приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите по отношение на повишаване на фармакологичните ефекти върху ЦНС.

Кортикостероиди

Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на кларитромицин със системни и инхалаторни кортикостероиди, които се метаболизират главно чрез CYP3A, поради потенциала за повишаване на системната експозиция на кортикостероидите. В случай на съпътстваща употреба, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за системни кортикостероидни нежелани реакции.

ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Аминогликозиди

Препоръчва се внимание относно съпътстващата употреба 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 P-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 и колхицинова токсичност (вж. точки 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 съпътстващото 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 изглежда, че кларитромицин се намесва в 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, повисоки от 1000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциевите канали

Препоръчва се внимание относно съпътстващата употреба на кларитромицин и блокери на калциевите канали, метаболизирани от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмената концентрация на кларитромицин, както и на блокерите 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. Съпътстващото 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 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 и кърмене на бебета не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при животни и опита при хора не може да се изключи вероятността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие. В някои обсервационни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на друг антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати.

Поради това не се препоръчва употреба по време на бременност без внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Безопасната употреба на кларитромицин по време на кърменето на новородени не е била оценена.

Кларитромицин се отделя в майчиното мляко в малки количества. Изчислено е, че кърмачето ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригирана според теглото на майката. Следователно 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. Поради възможни замаяване, световъртеж, объркване и дезориентация, които могат да възникнат след прием на лекарства, те трябва да бъдат взети под внимание преди пациентите да шофират или използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила на безопасност

Най-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.

б. 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 към кларитромицин, са показани по системо-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 $<1/100$), 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 ⁶ , тремор	Конвулсии, агезия, паросмия, anosmia, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго, увреждане на слуха, шум в ушите	Глухота
Сърдечни нарушения		Електрокардиографско удължаване на QT ⁷ , палпитации	Torsade de pointes ⁷ , камерна тахикардия ⁷ , камерно мъждене
Съдови нарушения			Хеморагия ⁸
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Епистаксис ¹	



Стомашно-чревни нарушения	Диария ⁹ , 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, промяна в цвета на езика, промяна 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 ¹⁰ , хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, хиперхидроза	Сърбеж, уртикария, макуло-папуларен 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 алкалната фосфатаза в кръвта ³ , повишаване на лактатдехидрогеназата в кръвта ³	Повишаване на International normalised ratio ⁸ , удължаване на протромбиновото време ⁸ , 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, 7, 9, 10, 11} вж. точка а)

^{5, 6, 8} вж. точка в)

в. 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 съпътстващата 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 с 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 подобрение 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 IV 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, променен 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 2000mg, но обикновено са около 3 до 4 пъти по-често за тези пациенти, които получават обща дневна доза от 4 000 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, около 2% до 3% от тези пациенти, които са получавали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно са налице сериозно аномални повишени нива на SGOT и SGPT и ненормално нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцитите. По-нисък процент от пациентите в тези две групи доза също са имали повишени нива на уреята в кръвта. Малко по-висока честота на абнормни стойности на всички параметри са отбелязани за 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 лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Получените съобщения показват, че приема 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.

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

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни средства за системна употреба, макролиди.
АТС код: J01FA09.

Механизъм на действие

Кларитромицин е макролидно полусинтетично производно на еритромицин.

Макролидите се свързват обратимо с Р-центъра на 50S рибозомната субединица и инхибират зависимата от рибонуклеинова киселина /РНК/ белтъчна синтеза.

Това води до прекъсване на нормалното функциониране на бактериалната клетка. Поради голямото разнообразие на структурите на рибозомите в човешката клетка, макролидното свързване с тези рибозоми е възпрепятствано, което вероятно е причина за ниска токсичност на макролидите при хората. Хлорамфеникол и линкозамиди в някои бактерии се конкурират с макролидите за свързване към Р-мястото, което води до антагонистично действие.

Освен кларитромицин, неговият метаболит, 14-хидроксикларитромицин, също е ефективен. Той е два пъти по-ефективен срещу *Haemophilus influenzae* отколкото кларитромицин сам по себе си.

Основното действие на макролидите е бактериостатично. Въпреки това, тяхното действие зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и настоящия етап на жизнения цикъл на бактериите, когато е приложен антибиотика. Кларитромицин, подобно на други макролиди, също може да окаже бактерицидно действие, а именно върху *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Изследвания върху макролидите показват, че най-добрият показател за предвиждане на ефективността макролида е времето, когато на серумната концентрация на този антибиотик е над MIC.

Антибактериална ефикасност

Кларитромицин оказва бактериостатично и бактерицидно действие върху множество клинично значими грам-положителни и грам-отрицателните бактерии, които могат да бъдат аеробни, анаероби или факултативни анаеробни бактерии, други бактерии (микоплазми, уреаплазми, хламидии, легионели) и атипични микобактерии.



Таблица 1: Чувствителни на кларитромицин бактерии

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.
Метицилин - чувствителни <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 complex</i>	
<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 leprae</i>	

Използва се метод за стандартизирана процедура (NCCLS) въз основа на разреждане за определяне на бактериалната чувствителност към кларитромицин. Бактерията е чувствителна към кларитромицин, ако MIC е $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ и устойчива, ако е MIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. За стрептококи, включително *Streptococcus pneumoniae*, границата за чувствителност е MIC $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ и границата за резистентност е MIC $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* е чувствителна, ако MIC е $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ и устойчива, ако MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

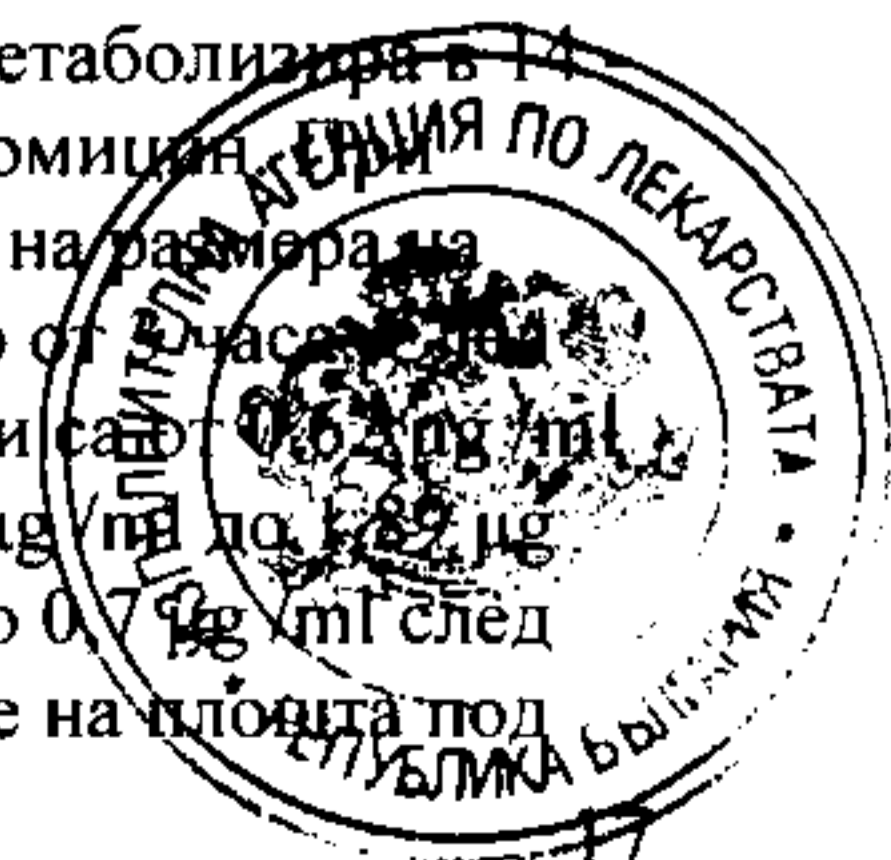
През 2004 г. Европейската система за наблюдение на антимикробната резистентност (EARSS), в която участват 28 страни, публикувани данни за резистентността на инвазивни щамове на *Streptococcus pneumoniae* за периода 1999-2002. Общата резистентност на *pneumococci* към пеницилин е 10%, към еритромицин 17% и 6% като *pneumococci* са резистентни на пеницилин и еритромицин. Резистентността към пеницилин и еритромицин е по-висока в Южна Европа, особено в Испания и Франция, където те е повече от 25%.

Активността на кларитромицин срещу *H. pylori* е по-висока при неутрално pH отколкото при кисело pH.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кларитромицин е стабилен в присъствието на стомашна киселина. Бионаличността е около 55% от перорално приетата доза. Храната може да забави усвояването, но не засяга значително бионаличността на кларитромицин. Около 20% от кларитромицин бързо се метаболизира в 14-хидроксикларитромицин, който има подобен биологичен ефект като кларитромицин. При здрави доброволци, достигнатите серумни концентрации са пропорционални на размера на пероралните дози. Максимална серумна концентрация се достига за по-малко от час след еднократна перорална доза от 250 mg кларитромицин, средните концентрации са от 0,67 $\mu\text{g/ml}$ до 0,84 $\mu\text{g/ml}$; след еднократна доза от 500 mg кларитромицин, те са от 1,77 $\mu\text{g/ml}$ до 2,82 $\mu\text{g/ml}$. Съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 0,4 $\mu\text{g/ml}$ до 0,7 $\mu\text{g/ml}$ след доза от 250 mg и от 0,67 $\mu\text{g/ml}$ до 0,8 $\mu\text{g/ml}$ след доза от 500 mg. Стойностите на площта под



кривата концентрация време (AUC x време) са $4 \mu\text{g}/\text{ml} \times \text{час}$ след доза от 250 mg и $11 \mu\text{g}/\text{ml} \times \text{час}$ след доза от 500 mg.

Равновесни концентрации се достигат след петата доза от 250 mg кларитромицин два пъти дневно, като максималната концентрация на кларитромицин е $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, а на 14-хидроксикларитромицин е $0,6 \mu\text{g}/\text{ml}$.

При деца, които получават кларитромицин под формата на перорална суспензия, т.е. $7,5 \text{ mg}/\text{kg}$ на всеки 12 часа, максималните равновесни концентрации са от $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ до $7 \mu\text{g}/\text{ml}$ и съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ до $2 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Проникване в тъканите

Макролидите имат ниска степен на йонизация и са разтворими в мазнини, което позволява добро проникване в телесни течности и тъкани. Като цяло, концентрациите на кларитромицин постигнати в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните. Високи концентрации се достигат в белите дробове ($8,8 \text{ mg}/\text{kg}$), сливиците ($1,6 \text{ mg}/\text{kg}$), лигавицата на носа, кожата, слюнката, алвеоларни клетки, спутума и в средното ухо. Обемът на разпределение на кларитромицин при здрави доброволци, след еднократна доза от 250 mg и 500 mg е от 226 до $266 \text{ l}/\text{kg}$ и $2,5 \text{ l}/\text{kg}$, съответно. Обемът на разпределение на 14-хидроксикларитромицин е от 304 до 309 l . Свързването на кларитромицин на серумните протеини е слабо и обратимо.

Метаболизъм и елиминиране

Кларитромицин се метаболизира в черния дроб. Открити са най-малко 7 метаболити. Най-важен е 14-хидроксикларитромицин. Кларитромицин се отделя в урината като метаболит или непроменени и в по-малък процент в изпражненията (4%). Около 20% от 250 mg -та доза и 30% от 500 mg -та доза се екскретира непроменен в урината. От 10 до 15% от дозата се отделя в урината като 14 -хидроксикларитромицин.

Полуживотът на кларитромицин при доза от 250 mg/12 часа е 3 до 4 часа, а при доза от 500 mg/12 часа, от 5 до 7 часа.

Влияние на възрастта и заболявания върху фармакокинетиката

Деца и новородени: Според проучвания, фармакокинетиката на кларитромицин при деца в доза от $7,5 \text{ mg}/\text{kg}$ два пъти дневно, е подобна на фармакокинетиката при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст: Резултатите показват, че не се налагат корекции при пациенти в напреднала възраст, освен ако те не са с тежко увреждане на бъбречната функция.

Влияние на бъбречно и чернодробно увреждане върху фармакокинетиката: След поглъщането на 200 mg кларитромицин, е наблюдавано повишаване на максималната концентрация и AUC, и намаление на елиминирането на кларитромицин при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, цялостното елиминиране на кларитромицин намалява от 26,5% до 3,3% в сравнение със здрави възрастни. Тези резултати показват, че е необходимо намаляване на дозата или удължаване на интервалите на дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Стационарните концентрации на кларитромицин при пациенти с чернодробно увреждане не се различават от концентрациите при здрави хора, а концентрациите на 14-хидрокси метаболита са по-ниски.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти в предклинични тестове са наблюдавани само при експозиция, смятана, че достатъчно надвишава максималната експозиция при хора, което е от слабо значение за клиничната употреба.

Проучванията показват ниска остра токсичност на кларитромицин при лабораторни животни. LD_{50} стойностите са от $1,5 \text{ g}/\text{kg}$ до $> 5 \text{ g}/\text{kg}$ след перорален прием и от $0,7 \text{ g}/\text{kg}$ до $> 5,0 \text{ g}/\text{kg}$ след парентерално приложение.

Многократното приложение на много големи дози (от две до осем пъти повече от максималната доза за хора), показва, че е кларитромицин има хепатотоксични и нефротоксични ефекти. Вредно въздействие върху стомашно-чревния тракт. След прекратяването на прием на



лекарството, променените стойности на чернодробните функционални тестове се връщат към нормалните 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 изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания с мишки също показват променлива честота (3-30%) на цепната 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

Филмирани таблетки от 250 mg и 500 mg

- *Ядро на таблетката*

Царевично нишесте

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Прежелатинизирано нишесте

Калиев полакрилин

Талк

Магнезиев стеарат

- *Филмово покритие*

Хипромелоза

Талк

Оцветител железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение



Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 14 филмирани таблетки от 250 mg, в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 14 филмирани таблетки от 500 mg, в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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. № 9900360 – Фромилид 250 mg

Reg. № 9900359 - Фромилид 500 mg

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

Дата на първо разрешаване: 17.11.1999

Дата на последно подновяване: 18.05.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26 Февруари 2024

