

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|-------------------|
| НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20070208 |
| Разрешение № | 64956, 20-03-2024 |
| ВО/МА/МР | |
| Продукт № | |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фромилид уно 500 mg таблетки с изменено освобождаване
Fromilid uno 500 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

| | |
|--------------------|-------------------|
| лактоза | натрий |
| 213,75 mg/таблетка | 12,85 mg/таблетка |

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Таблетките с изменено освобождаване са кафяво-жълти, двойноизпъкнали, продълговати филмирани таблетки с релефно обозначение U от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на инфекции, причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми:

- инфекции на горните дихателни пътища (напр. тонзилофарингит, остър синусит),
- инфекции на долните дихателни пътища (напр. екзацербация на хроничен бронхит, на хронична обструктивна белодробна болест и пневмония, придобита в обществото),
- инфекции на кожата и подкожните тъкани, леки до умерени, като например фоликулит, целулит, еризипел.

Фромилид уно е показан за лечение на възрастни и деца над 12 годишна възраст.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките не трябва да се чупят. Пациентите трябва да вземат лекарството по време на хранене.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст обикновено трябва да приемат една таблетка от 500 mg на 24 часа. При по-тежки инфекции се дават две таблетки от 500 mg на 24 часа.

Деца под 12 годишна възраст

Клиничните изпитвания са били проведени с кларитромицин педиатрична суспензия при деца от 6 месеца до 12 годишна възраст. Ето защо, деца под 12-годишна възраст трябва да приемат кларитромицин гранули за перорална суспензия.

Обичайната продължителност на лечението е от 6 до 14 дни.



При пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min, дозата на кларитромицин 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).

4.3 Противопоказания

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

Съпътстващото 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 намалена 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 мидазолем 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 pointes (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).

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 бързо се метаболизират от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

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 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 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



ползата и риска, 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 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 напрегнат корем.

Псевдомембранозен колит е съобщаван при прием на 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 лекарства, 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. Лекарства, подтискащи перисталтиката трябва да се избягват.

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 случаи при такива пациенти (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на кларитромицин и колхицин е противопоказана (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 последствия 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 кларитромицин за лечение на 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*, 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 инфекции 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.

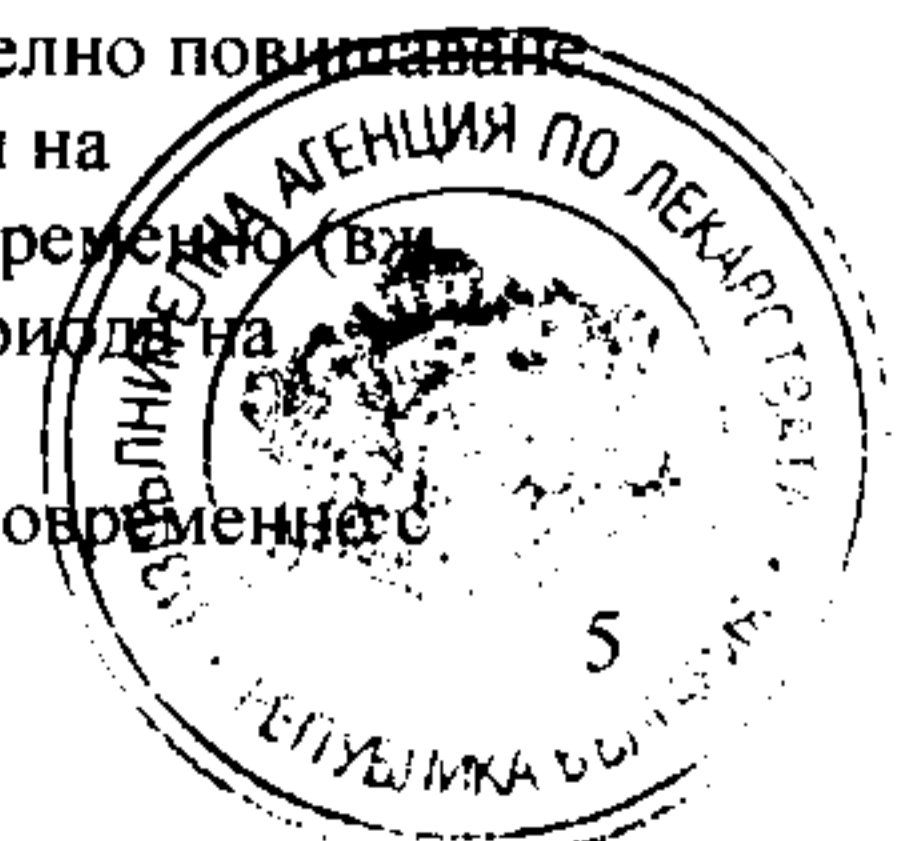
С случай на остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)), лечението с кларитромицин 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). Необходимо е внимание при предписване 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 се обмисли (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 обърща 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 кървене (вж. точка 4.5).

Продължителното приложение на лекарството 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.

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

Специална информация за някои от помощните вещества

Фромилид уно съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Фромилид уно съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Дози повече от 1 таблетка Фромилид уно съдържат 25,7 mg натрий, което се равнява на 1,28% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на представените по-долу лекарствени продукти е строго противопоказано поради възможност от появата на тежки реакции 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). При клинично изпитване с 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 до удължаване на QT-интервала, който не е довел до каквито и да е клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при съпътстващото 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 върху циркулационните 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-кларитромицин, също микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде влошен при съпътстващото прилагане на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

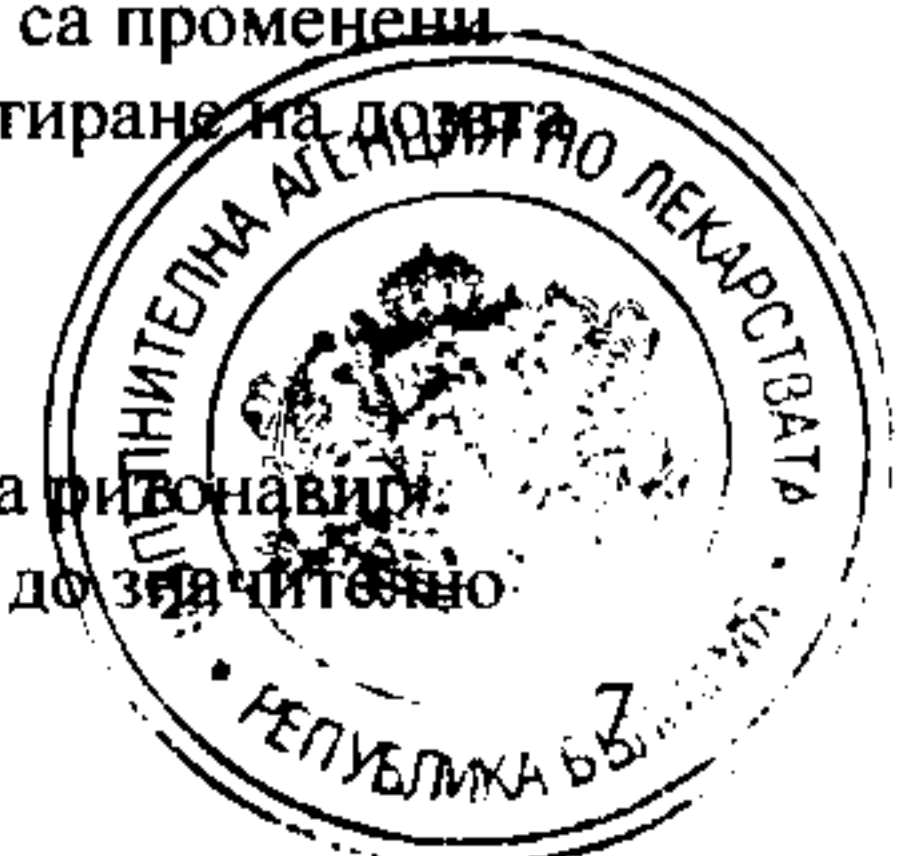
Експозицията на кларитромицин е била намалена от етравирин, въпреки че концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са били повишени. Поради намалената активност на 14-ОН-кларитромицин срещу *Mycobacterium avium complex* (MAC), цялостната активност срещу този патоген може да се повлияе, поради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

Флуконазол

Съпътстващото 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 съпътстващата употреба 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 съпътстващата употреба 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 едновременно 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, ивабрадин и ранолазин (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансaminaзите (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 също са субстрати за P-гр. Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с тези средства, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.4).



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.

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.

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.

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 това 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} , AUC₀₋₂₄ 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 от CYP3A, 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 едновременно 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 СУРЗА, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, чието елиминиране не е зависимо от СУРЗА (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 СУРЗА, 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 СУРЗА, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите макролиди са инхибитори на СУРЗА и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, инхибирането на Pgp и/или СУРЗА от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на клинични симптоми на 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 СУРЗА,



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-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен индекс (прозорец) на кларитромицин, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на кларитромицин. Дози на кларитромицин, по-високи от 1000 mg дневно, не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциевите канали

Препоръчва се 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 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на бременност и кърмене са безопасни 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. 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

а. Обобщение на профила на безопасност

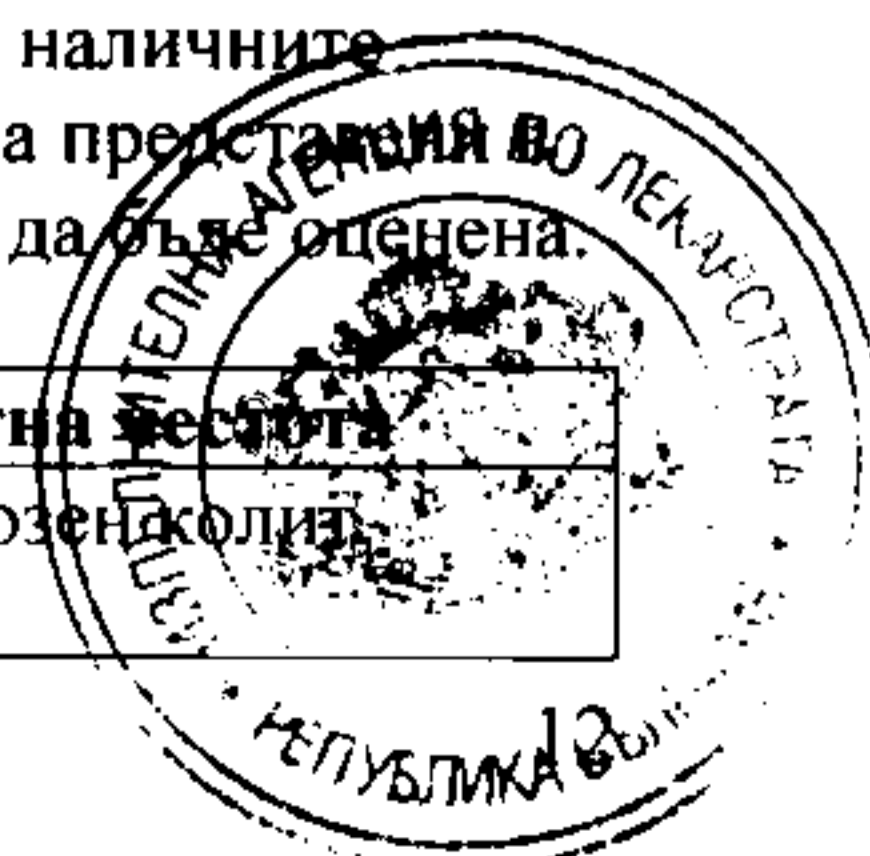
Най-честите и честите нежелани реакции, свързани с лечението с кларитромицин както при възрастни, така и при детското население, са болки в корема, диария, гадене, повръщане и променен вкус. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензитет и са в съответствие с познатия профил на безопасност на 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

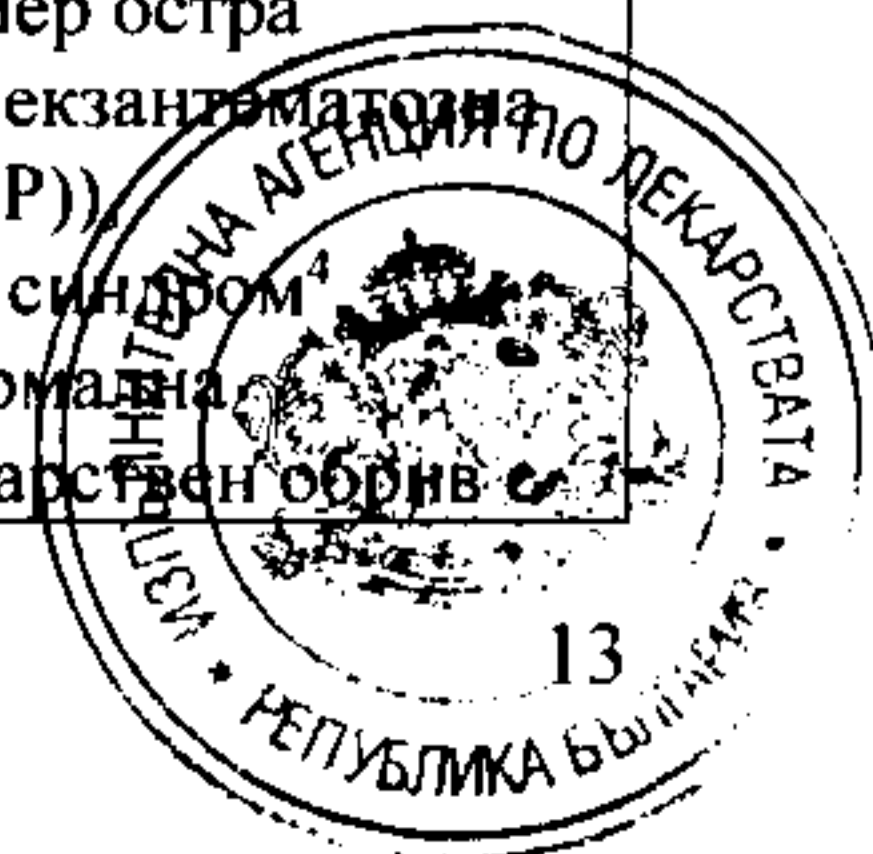
Таблицата по-долу показва нежеланите реакции, съобщени при клинични проучвания и от пост-маркетинговия опит с кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено и таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, за които се счита, че са възможно свързани към кларитромицин са показани по 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 $<1/100$) и 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 , | Псевдомембранозен колит, еризипел |



| | | | |
|---|---|---|--|
| | | инфекции ² , вагинални инфекции | |
| 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, агеузия, паросмия, аносмия, 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 | | Елитаксис 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 ² , токсична епидермална некролиза ⁴ , Лекарствен обрив |



| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | 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 лактат дехидрогеназата 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 (виж 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 препоръчва 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 имунокомпрометиран пациенти, лекувани с по-високи перорални дози кларитромицин за продължителен период за микобактериални инфекции, често е било трудно да се отличат нежеланите реакции, свързани с кларитромицин от симптомите на СПИН или интеркурентно заболяване.

При възрастни пациенти, най-често съобщаваните нежелани реакции от пациентите, лекувани с обща дневна доза от 1 000 mg и 2 000 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 (СГПТ). Допълнителни реакции с ниска честота са задух, безсъние и сухота в устата. Случаите са сравними с тези на пациентите, лекувани с 1 000 mg и 2 000mg, 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 лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

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 IV (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: антибактериални за системна употреба, макролиди, АТС код: J01FA09.

Механизъм на действие

Кларитромицин е макролидно полусинтетично производно на еритромицин. Макролидите се свързват с Р-мястото на рибозомната 50S субединицата и потискат синтеза на протеини. Това води до прекъсване на нормалното функциониране на бактериалната клетка. Поради силното разнообразие на структурата на рибозомите в човешката клетка, макролидите не се свързват с тези рибозоми, което вероятно е и причина за ниска токсичност на макролидите при хората. При някои бактерии, хлорамфеникол и линкозамиди се конкурират с макролидите за свързване към Р-местата, което води до антагонистични действия.

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

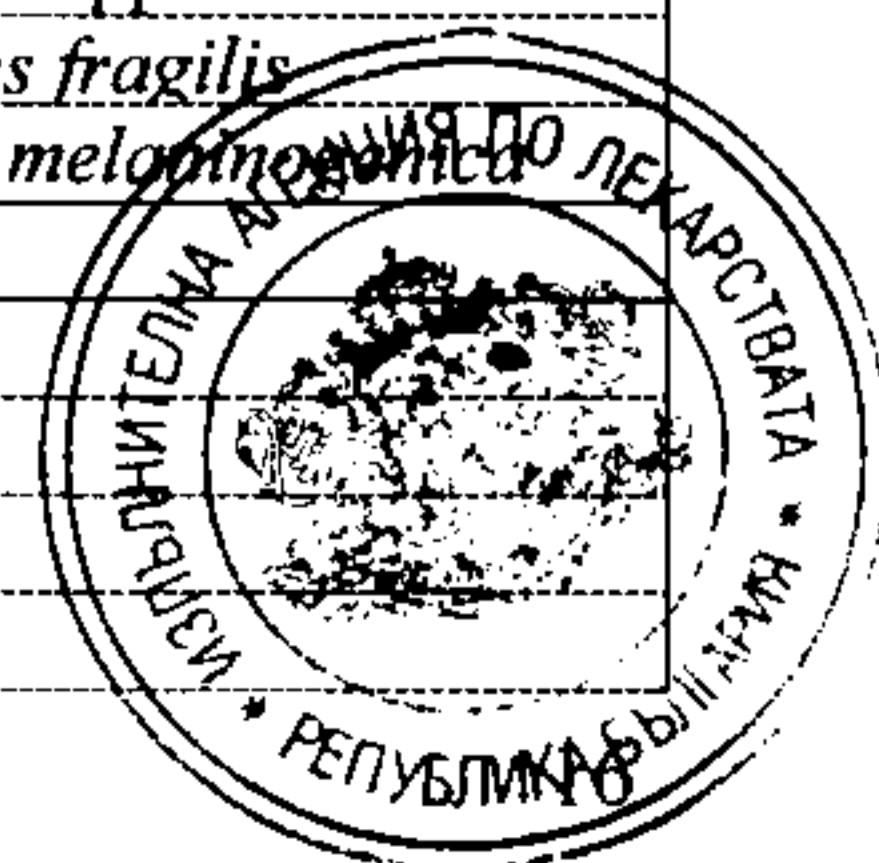
Основното действие на макролидите е бактериостатично. Въпреки това, техният ефект зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и настоящия етап на жизнения цикъл на бактерията, когато е приет антибиотика. Подобно на други макролиди, кларитромицин може също да упражни бактерицидно действие. Той има бактерициден ефект върху *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Съвременните изследвания върху макролидите показват, че най-добрият показател за предсказване на макролидната ефикасност е времето, когато серумните концентрации на антибиотика са над MIC.

Антибактериална ефикасност

Кларитромицин оказва бактериостатично и бактерицидно действие върху множество клинично значими Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, като аероби, анаероби или факултативни анаеробни бактерии, други бактерии (микоплазми, уреоплазми, хламидии, легионели) и атипични микобактерии.

Таблица 1: Бактерии, чувствителни на 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. |
| 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 melaninogenes</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 lepra</i> |

Бактериалната чувствителност към кларитромицин се определя чрез стандартизирана процедура (NCCLS) въз основа на метода на разреждане. 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 на чувствителност е MIC $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ и границата на устойчивост MIC $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* е чувствителна, ако е MIC $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ и устойчива, ако е MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е по-бавна, но е еднаква по степен на абсорбцията на таблетките с незабавно освобождаване при еквивалентни дневни дози. Времето за достигане на максимална концентрация е увеличено; при еднократен дневен прием от 500 mg, е около 7,5 часа за кларитромицин и 7,7 часа за неговия метаболит, 14-хидрокси кларитромицин. Максималните концентрации са малко по-ниски в сравнение с приложението на таблетки с незабавно освобождаване. Стационарно състояние настъпва в рамките на 3 дни. Бионаличността се понижава с 30%, ако пациентът приема таблетките с изменено освобождаване на празен стомах, поради това, лекарството трябва да се приема по време на хранене.

Проникване в тъканите

Концентрациите на кларитромицин в тъканите са около 10 пъти по-високи от тези в серума. Високи концентрации са открити в белите дробове (8,8 mg/kg), сливиците (1,6 mg/kg), лигавицата на носа, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, спутума и средното ухо. Свързването на кларитромицин със 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-хидрокси кларитромицин. Плазменият полуживот при еднократен дневен прием от 500 mg е 5,5 часа за кларитромицин и 9,3 часа за 14-хидрокси кларитромицин. Около 40% от кларитромицин се елиминира с урината и до 30% с фекалиите.

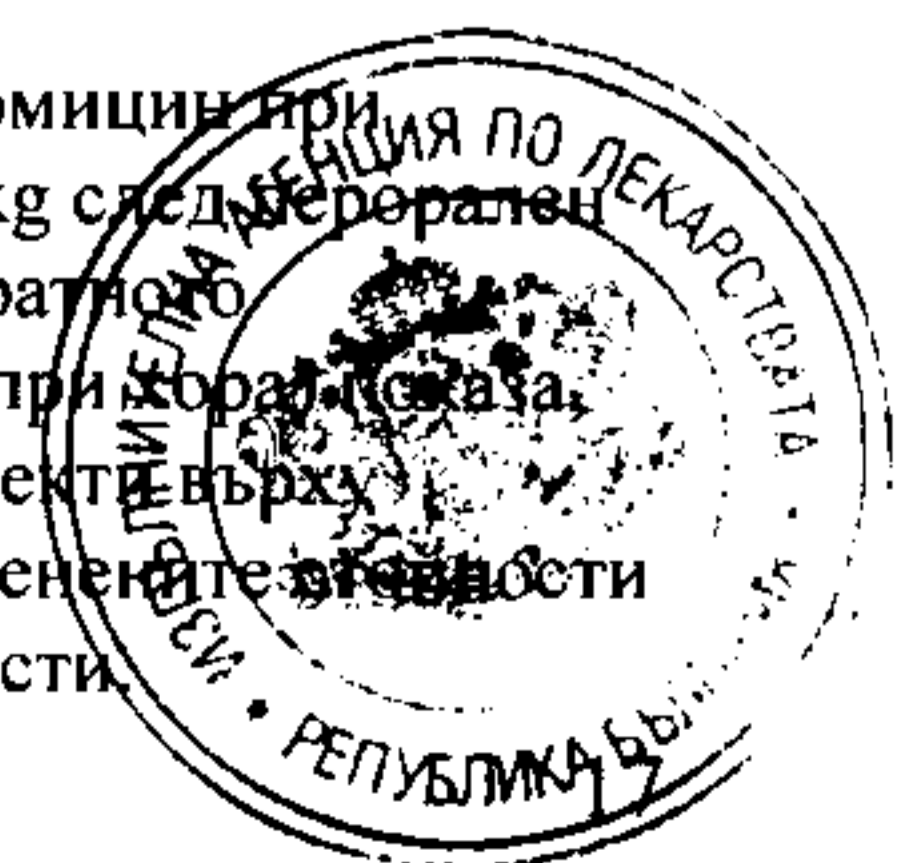
Влияние на възрастта или заболяването върху фармакокинетиката

Пациенти в старческа възраст: Резултатите показват, че не се налага коригиране на дозите при пациенти в старческа възраст, освен когато тяхната бъбречна функция е силно нарушена.

Влияние на болестта 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. Тези резултати показват, че е необходимо намаляване на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Затова таблетките с изменено освобождаване не са подходящи за пациенти с креатининов клирънс по-малък от 0,5 ml/s (30 ml/min). При тези пациенти трябва да се прилагат кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, които позволяват коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност са показали ниска токсичност на кларитромицин при лабораторни животни. Отчетени са стойности LD₅₀ от 1,5 до повече от 5,0 g/kg след перорален прием и от 0,7 до повече от 5,0 g/kg след парентерално приложение. Многократното приложение на много големи дози (два до осем пъти над максималната доза при хората) 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 изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания с мишки също показват променлива честота (3-30%) на цепнато 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

Ядро на таблетката:

натриев алгинат (E401)
натриево калциев алгинат
лактоза монохидрат
повидон
полисорбат 80 (E433)
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат (E470b)
талк (E553b)

Филмово покритие:

хипромелоза (E464)
талк (E553b)
оцветител жълт железен оксид (E172)
титанов диоксид (E171)
пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 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): 5 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 7 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 14 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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. № 20040208

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

Дата на първо разрешение: 04.05.2004

Дата на последно подновяване: 23.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26 Февруари 2024

