

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛАЦАР 500 mg филмирани таблетки
KLACAR 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20060371
Разрешение №	65581 31-05-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg кларитромицин (clarithromycin).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Жълти, продълговати филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кларитромицин е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми. Показанията включват:

- Инфекции, на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония) (вижте точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност);
- Инфекции, на горните дихателни пътища (като синусит, фарингит);
- Инфекции на кожата и меките тъкани (като фоликулит, целулит, еризипел) (вижте точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност);
- Дисеминирани или локализирани микобактериални инфекции, причинени от *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализирани инфекции, причинени от *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*.
- Профилактика на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* (MAC) при пациенти със СПИН и брой на CD4 лимфоцитите равен или по-нисък от $100/\text{mm}^3$;
- Ерадикация на *Helicobacter pylori* при потисната стомашната киселинност, което води до намаляване честотата на повторна поява на язва на дванадесетопръстника (вижте допълнителна информация по-долу).

Кларитромицин таблетки е показан при възрастни и деца над 12-годишна възраст.

Следва да се имат предвид официалните указания за подходяща употреба на антибактериални средства.

Допълнителна информация: *H. pylori* е силно свързан с язвена болест. Деветдесет до 100% от пациентите с язва на дванадесетопръстника са заразени с тази бактерия. Доказано е, че ерадикацията на *H. pylori* значително намалява честотата на рецидив на дуоденална язва, като по този начин се намалява нуждата от поддържаща антисекреторна терапия.

В добре контролирано двойно-сляпо проучване, инфектирани с *H. pylori* пациенти с язва на дванадесетопръстника получават кларитромицин 500 mg три пъти дневно за 14 дни с омепразол 40 mg дневно в продължение на 28 дни.

Кларитромицин е използван в други схеми на лечение за на ерадикацията *H. pylori*. Тези схеми включват кларитромицин плюс тинидазол и омепразол; и кларитромицин плюс тетрациклин, бисмутов субсалицилат и ранитидин.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:

Обичайната препоръчителна доза на кларитромицин за възрастни е една таблетка от 250 mg два пъти дневно. При по-тежки инфекции дозата може да се повиши на 500 mg два пъти дневно. Обичайната продължителност на лечението е от 6 до 14 дни.

Педиатрична популация

Деца над 12 години: както при възрастни.

Деца под 12 години: Употребата на таблетки кларитромицин не е проучена при деца под 12 години. Провеждани са клинични изпитвания с приложение на суспензия кларитромицин за педиатрична употреба при деца на възраст от 6 месеца до 12 години. Следователно, деца под 12-годишна възраст трябва да използват кларитромицин суспензия (гранули за перорална суспензия) за педиатрична употреба

Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 30 ml/min, дозировката на кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни.

Дозировка при пациенти с микобактериални инфекции:

Препоръчителната доза за възрастни с микобактериални инфекции е 500 mg два пъти дневно. Лечението на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex (MAC)* при пациенти със СПИН трябва да продължи до наличие на клиничен и микробиологичен ефект. Кларитромицин трябва да се прилага в комбинация с други антимикуобактериални лекарствени продукти.

Лечението на другите нетуберкулозни микобактериални инфекции трябва да продължи по преценка на лекаря.

Профилактика на инфекции от MAC

Препоръчителната доза кларитромицин за възрастни е 500 mg два пъти дневно.

Ерадикация на Helicobacter pylori:

Тройна терапия (7 дни):

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно и инхибитори на протонната помпа (при одобрената дневна доза*) да се приема с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (7 дни):

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно и инхибитори на протонната помпа (при одобрената дневна доза*) да се прилага с метронидазол 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (7-10 дни):

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно да се прилага с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg дневно в продължение на 7 - 10 дни.

*виж продуктовата информация за препоръчителната доза при ерадикация на *H. pylori*.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества, (вж точка 6.1).



- Едновременното приложение на кларитромицин с някои от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Едновременното приложение на кларитромицин с тикагрелор или ранолазин е противопоказано.
- Едновременното приложение на кларитромицин с ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вж. точка 4.5).
- Едновременно приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT (вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително *torsades de pointes* (вж. точка 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 с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.
- Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират основно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.4).
- Както и други мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се употребява едновременно с колхицин (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кларитромицин не трябва да се предписва на бременни жени без предварителна оценка на съотношението полза/риск, особено през първия триместър от бременността (вж. точка 4.6).

Кларитромицин се елиминира главно през черния дроб. Поради това, когато на пациенти с нарушена чернодробна функция се изписват антибиотици е необходимо повишено внимание. Повишено внимание е необходимо и когато кларитромицин се прилага на пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

При приложение на кларитромицин са били докладвани чернодробна дисфункция, включително повишени чернодробни ензими, и хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатит, с или без жълтеница. Тази чернодробна дисфункция може да бъде тежка и обикновено е обратима. В някои случаи е докладвана чернодробна недостатъчност с фатален изход и обикновено е свързана със сериозни придружаващи заболявания и/или съпътстващи лекарствени средства. Пациентите трябва да прекъснат незабавно приема на кларитромицин ако се развият признаци и симптоми на хепатит, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж, или напрегнат корем.

Съобщавани са 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 с лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или напрегнат корем.

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително макролиди и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. Свързаната с *Clostridium difficile* диария (CDAD) е съобщавана при употребата на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително кларитромицин и може да



варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални лекарствени продукти нарушава нормалната флора на дебелото черво, което може да доведе до свръхрастеж на *Clostridium difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложението на антибиотици. Необходимо е внимателно снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кларитромицин независимо от указанията. Необходимо е да се извърши микробиологично изследване и да се започне адекватно лечение. Трябва да се избягват лекарства, инхибиращи перисталтиката.

Колхицин

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременната употреба на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в старческа възраст, като някои от пациентите са били с бъбречна недостатъчност. При някои пациенти е съобщено за смърт (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на колхицин и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо приложение на кларитромицин с триазолобензодиазепини, като триазолам и интравенозен или оромукозен мидазолам (вж. точка 4.5).

Сърдечносъдови събития

Удължаване на QT интервала, отразяващ ефектите върху реполяризацията на сърцето, които са свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и *torsades de pointes*, са наблюдавани при пациенти на лечение с макролиди, включително кларитромицин (вж. точка 4.8). Поради повишения риск от удължаване на QT интервала и от камерни аритмии (включително *torsades de pointes*), употребата на кларитромицин е противопоказана при следните пациенти приемащи астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; при пациенти с електролитни нарушения като хипомагнезиемия или хипокалиемия; и при пациенти, с анамнеза за удължаване на QT интервала или за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Кларитромицин, освен това трябва да се използва с повишено внимание при:

- Пациенти с коронарна артериална болест, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия;
- Пациенти, които приемат едновременно други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT интервала, различни от тези които са противопоказани. (вж. точка 4.5).

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последици при прилагане на макролиди, са показали различни резултати. Някои неинтервенционни проучвания са идентифицирали рядък краткосрочен риск от аритмия, инфаркт на миокарда и сърдечносъдова смъртност, свързана с макролиди, включително кларитромицин. Вземането предвид на тези находки трябва да се балансира с ползите от лечението при предписване на кларитромицин.

Пневмония

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

Кожни и меко-тъканни инфекции с лека до умерена тежест

Тези инфекции най-често са причинени от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата вида могат да бъдат резистентни на макролиди. Затова е необходимо да се проведат тестове за чувствителност. Ако не могат да се използват бета-лактамни антибиотици (напр. поради алергия), други антибиотици като клиндамицин могат да бъдат средство на първи избор.



Понастоящем само за макролидите се счита, че имат роля при някои кожни и меко-тъканни инфекции предизвикани от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел, и в случаи, където не може да се използва пеницилиново лечение.

Терапията с кларитромицин трябва да се преустанови незабавно и да се започне спешно подходящо лечение при сериозни остри реакции на свръхчувствителност, като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP)), синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и DRESS.

Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при съпътстващо приложение на лекарства, които са индуктори на CYP3A4 ензима (вж.точка 4.5).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание, когато се изписва кларитромицин с други статини. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, се препоръчва да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) (вж. точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

Едновременната употреба на кларитромицин и перорални антидиабетни лекарства (като сулфанилурей) и/или инсулин може да доведе до значителна хипогликемия. Препоръчва се внимателно мониториране на нивото на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Перорални антикоагуланти

Когато кларитромицин се прилага заедно с варфарин съществува риск от тежки кръвоизливи и значително повишаване на INR и протромбиновото време (вж. точка 4.5). Докато пациентите получават кларитромицин заедно с перорални антикоагуланти се препоръчва редовно контролиране на INR.

Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особено при пациенти с висок риск от кръвене (вж. точка 4.5).

Употребата на антимикробна терапия, като кларитромицин за лечение на *H. pylori* инфекции може да селектира резистентни организми.

Дълготрайната употреба, както и при други антибиотици, може да доведе до колонизация с повишен брой не чувствителни бактерии и гъби. Ако се появи суперинфекция, трябва да се започне подходяща терапия.

Необходимо е повишено внимание така също и поради възможността от кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролиди, както и с линкомицин и клиндамицин.

Клацар съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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 на лекарствени взаимодействия

Цизарид, пимозид, домперидон, астемизол и терфенадин

При пациенти, които получават едновременно цизаприд и кларитромицин са били докладвани повишени нива на цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна фибриляция, камерно мъждене и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, които приемат едновременно кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Установено 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, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В клинично проучване с 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до 2 – 3 пъти 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 едновременното приложение на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

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

Перорален мидазолам

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират екстензиво от CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация, което води до увеличаване на рискът от миопатия, включително рабдомиолиза. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза за 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 повишено внимание, когато се предписва кларитромицин със статини. В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, се препоръчва да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A4 метаболизма (напр. флувастатин). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността от значително повишаване на трансминазите (вж. точка 4.3).

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства, които са-индуктори на CYP3A (като рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може



да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин, което да е причина за по-слаба ефикасност.

Допълнително може да е необходимо да се мониторира плазмените нива на индуктора на CYP3A, които може да са повишени вследствие на инхибиране на CYP3A от кларитромицин (вж. също продуктова информацията за приложените CYP3A4 инхибитори).

Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин може да доведе до повишаване на серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на кларитромицин, едновременно с повишен риск от на увеит.

За представените по-долу лекарства е известно или се предполага, че повлияват циркулационните концентрации на кларитромицин; може да е необходима промяна в дозировката на кларитромицин или обмисляне на алтернативно лечение.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на метаболитната система цитохром P450 като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да ускорят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, като същевременно повишават нивото на 14-ОН-кларитромицин-метаболит, който също притежава микробиологична активност. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, очакваният терапевтичен ефект може да бъде променен при съпътстващото приложение на кларитромицин с ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин се намалява от етравирин; въпреки това, концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са увеличени. Тъй като 14-ОН-кларитромицин има намалена активност спрямо *Mycobacterium avium complex (MAC)*, общата активност към този патоген може да бъде нарушена, за това, трябва да се имат предвид алтернативи на кларитромицин за лечението на MAC.

Флуконазол

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

Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване е показало, че едновременното приложение на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително инхибиране на метаболизма на кларитромицин. Максималната концентрация (C_{max}) на кларитромицин се е повишила с 31%, C_{min} се е повишила със 182%, AUC със 77% при съпътстващо приложение на ритонавир.

Наблюдавано е пълно инхибиране на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широката 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 разгледат следните корекции на дозата: при пациенти с креатининов клирънс (CL_{Cr}) от 30 до 60 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс (CL_{Cr}) < 30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%. При едновременно приложение с ритонавир не трябва да се използват дози на кларитромицин по-високи от 1g дневно.

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



Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти

СУР3А-базирани взаимодействия

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира СУР3А и лекарства, метаболизиращи основно с помощта на СУР3А може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи, както терапевтичните, така и нежеланите ефекти на съвместно прилаганото с кларитромицин лекарство.

Употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти, получаващи субстрати на СУР3А 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 също е противопоказана с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, инхибитори на HMG-CoA редуктаза, метаболизиращи основно от СУР3А (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолазин (вж. точка 4.3).

Перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан).

Необходимо е повишено внимание, когато кларитромицин се прилага с други лекарства, за които се знае, че са субстрати на СУР3А, особено ако субстрата на СУР3А имат тесни терапевтични граници (напр. карбамазепин) и/или субстрата се метаболизира екстензивно от този ензим. Може да се обмисли корекция на дозата и когато е възможно да се проследяват внимателно серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от СУР3А, при пациенти, които получават едновременно кларитромицин. Лекарства или лекарствени класове, за които се знае или се предполага, че се метаболизират от същия СУР3А изоензим включват (но този списък не е изчерпателен) алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, тиазолам и винбластин.

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

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансминазите (вж. точка 4.3).

Антиаритмични лекарствени продукти

Има постмаркетингови съобщения за *torsades de pointes*, настъпващи при едновременно приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. При едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарства трябва да се мониторира ЕКГ за удължаване на QT-интервала. Серумните нива на хинидин и дизопирамид трябва да се мониторира по време на лечението с кларитромицин.

Докладвани постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид. Поради това нивата на кръвната захар трябва да се наблюдават по време на едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични лекарства / инсулин

Възможно е провокирането на инхибиране на СУР3А ензима от едновременната употреба на кларитромицин и някои лекарствени продукти като натеглинид и репаглинид. Препоръчва се внимателно наблюдение на нивата на кръвна захар.

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащият перорален антикоагулант дабигатран е субстрат за ефлуксияния транспортер P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез СУР3А4 и 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).

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни доброволци. Равновесните плазмени концентрации на омепразол се увеличават (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ се увеличават съответно с 30%, 89% и 34%) при едновременно прилагане на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на pH е била 5.2, когато омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5.7, когато е бил прилаган заедно с кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне частично от CYP3A, като CYP3A може да бъде инхибиран при едновременно приложение на кларитромицин.

Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил или варденафил обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. Когато тези лекарства се прилагат заедно с кларитромицин, трябва да се обсъди понижаване на тяхната доза.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите от клинични проучвания показват, че съществува умерено, но статистически значимо ($p \leq 0,05$) повишаване нивата на циркулиращия теофилин или карбамазепин, когато едното от тези лекарства се прилага едновременно с кларитромицин. Може да се обсъди понижаване на тяхната доза.

Толтеродин

Основният път на метаболизиране на толтеродин е чрез 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това при популацията с липса на CYP2D6, е установено, че метаболизъм се извършва с помощта на CYP3A. В тази група инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Затова при наличие на CYP3A инхибитори като кларитромицин в популация, която е слаб метаболизатор на CYP2D6, трябва да се обсъди понижаване на дозата на толтеродин.

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам е прилаган едновременно с кларитромицин (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам е повишена 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам. При интравенозно приложение на мидазолам с кларитромицин, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата. Приложение на мидазолам по оромукозен път, което може да заобиколи пресистемното елиминиране на лекарството е по-вероятно да доведе до взаимодействие, подобно на наблюдаваното след интравенозно приложение на мидазолам, отколкото до взаимодействие, подобно на това след перорално приложение. Същите предпазни мерки са валидни и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. За бензодиазепините, чието елиминиране не зависи от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин.

При едновременно приложение на кларитромицин и триазолам са били получени постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и състояние на обърканост). Препоръчително е наблюдение на пациентите за повишени фармакологични ефекти по отношение на ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Колхицин

Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксния транспортен протеин P-гликопротеин (Pgp). За кларитромицин и останалите макролиди е известно, че инхибират CYP3A и Pgp. Когато кларитромицин и колхицин се прилагат едновременно, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на колхицин.



Едновременното прилагане на колхицин и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксия транспортен протеин Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. Когато кларитромицин и дигоксин се прилагат едновременно, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на серумни концентрации на дигоксин при пациентите, приемащи кларитромицин и дигоксин. Някои пациенти са имали клинични признаци, на дигоксинова интоксикация, включително потенциално опасни аритмии.

Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторираны, докато пациентите са на комбинирано лечение с дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Едновременното перорално приемане на таблетки кларитромицин и зидовудин на възрастни пациенти с HIV, може да доведе до понижено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Изглежда, че кларитромицин повлиява резорбцията на съпътстващо приложения перорален зидовудин. Това взаимодействие може да бъде избегнато чрез разделяне на дозите на кларитромицин и зидовудин, така че да се осигури 4-часов интервал между двете лекарства. Това взаимодействие не се наблюдава при педиатрични пациенти заразени с HIV, които приемат 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 доклади за взаимодействия на CYP3A инхибитори, включително кларитромицин с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчва се определяне на серумните нива на тези лекарства, когато се прилагат съвместно с кларитромицин. Има съобщения за повишени серумни нива.

Двупосочни лекарствени взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишаване експозицията на кларитромицин и 70% понижаване на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишаване на AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен диапазон на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага понижаване на дозата на кларитромицин. При пациенти с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. За пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%, като се използва подходяща лекарствена форма на кларитромицин. Дози кларитромицин по-високи от 1 000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциеви канали

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риска от хипотония. Плазмените концентрации на кларитромицин, както и на блокерите на калциевите канали може да се повишат поради взаимодействието им. Наблюдавани са хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочно лекарствено взаимодействие. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, докато итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин.



Пациенти, които приемат едновременно кларитромицин и итраконазол трябва да бъдат редовно проследявани за признаци или симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са докладвани за двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности в равновесно състояние на AUC и C_{max} на саквинавир съответно 177% и 187% по-високи от тези, наблюдавани при самостоятелно приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били около 40% по-високи от тези установени при самостоятелно приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата когато двете лекарства се прилагат заедно за кратко време в проучваните дози/лекарствени форми. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при използването на меките желатинови капсули може да не са показателни за ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при монотерапия със саквинавир може да не са показателни за наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. Когато саквинавир се прилага заедно с ритонавир, трябва да се има предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на бременност не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при 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 приложение на кларитромицин по време на бременност, без внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Безопасността на кларитромицин по време на кърмене не е установена. Кларитромицин се екскретира в кърмата в малки количества. Изчислено е, че кърмачето, ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригирана според теглото на майката.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на кларитромицин върху фертилитета при хора. Проучванията при плъхове не показват данни за вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за влиянието на кларитромицин върху способността за шофиране или работа с машини. Поради възможна поява на замаяност, вертиго, обърканост и дезориентация, които могат да възникнат след прием на лекарството, те трябва да бъдат взети под внимание преди пациентите да шофират или използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции свързани с терапията с кларитромицин при възрастни пациенти и педиатричната популация са коремна болка, диария, гадене, повръщане и промяна на вкуса.



Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензивност и са в съответствие с известният профил на безопасност на макролидните антибиотици (вж. раздел Б от точка 4,8).

Няма значима разлика в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции по време на клиничните проучвания между популациите пациенти с или без предшестващи микобактериални инфекции.

б. Таблично резюме на нежеланите реакции

Посочената по-долу таблица показва съобщаваните нежелани реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит с всички лекарствени форми кларитромицин.

Реакциите, считани като поне възможно свързани с кларитромицин са описани по системно-органичната класификация и са определени по честота като: 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 реакции от постмаркетинговия период; честотата не може да бъде определена от наличните данни). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност, там където сериозността може да бъде оценена.

MedDRA - база данни на Системно - органични класове	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота* (честотата не може да бъде определена от наличните данни)
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидоза, гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , еозинофилия ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция ¹ , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност ³	Психично нарушение, състояние на обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинация, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие	Загуба на съзнание ¹ , дискинезия ¹ , замаяност, сънливост тремор	Конвулсия, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия



Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушение на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест ¹ , предсърдно мъждене ¹ , удължен QT интервал при ЕКГ, екстрасистоли ¹ , палпитации	<i>Torsade de pointes</i> , камерна тахикардия, камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация ¹		Хеморагия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , епистаксис ² , белодробен емболизъм ¹	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, болка в корема	Езофагит ¹ , гастроезофагиална рефлуксна болест ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, констипация, подуване на корема ⁴ , сухота в устата, еруктация, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Абнормен чернодробен функционален тест	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , повишен аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза ⁴	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , пруритус, уртикария, макуло-папулозен обрив ³	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) синдром на Stevens-Johnson ⁵ , токсична епидермална некролиза ⁵ , лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)), акне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан			Мускулни спазми ³ , мускулно-скелетна скованост ¹ , миалгия ²	Рабдомиолиза ^{2,**} миопатия



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта ¹ , повишена урея в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на прилагане ¹	Болка на мястото на прилагане ¹ , възпаление на мястото на прилагане ¹	Неразположение ⁴ , повишена температура ³ , астения, гръдна болка ⁴ , втрисане ⁴ , умора ⁴	
Изследвания			Абнормно отношение албумин, глобулин ¹ , повишена алкална фосфатаза в кръвта ⁴ , повишена лактатдехидрогеназа в кръвта ⁴	Повишаване на INR, удължено протромбиново време, необичайно оцветяване на урината

*Поради това, че тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се предположи тяхната честота или да се установи причинно-следствената връзка с експозицията към лекарството. Експозицията на пациентите се предполага да е по-голяма от 1 милиард дни пациенто-лечение за кларитромицин.

**В някои от докладите за рабдомиолиза, кларитромицин е прилаган едновременно с други лекарства, за които е известно, че са свързани с появата на рабдомиолиза (като статин, фибрати, колхицин или алопуринол).

¹ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за прах за инфузионен разтвор

² Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за таблетки с удължено освобождаване

³ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за гранули за перорална суспензия

⁴ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за таблетки с незабавно освобождаване

в. Описание на определени нежелани реакции

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

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременната употреба на кларитромицин и триазолам. Необходимо е наблюдение на пациента, за засилване на фармакологичните ефекти от ЦНС (вж. точка 4.5).

Има редки съобщения за наличие на кларитромицин таблетки с удължено освобождаване в изпражненията, много от които са настъпили при пациенти с анатомични (включително илеостомия или колостомия) или функционални гастроинтестинални нарушения със скъсено време за гастроинтестинален пасаж. Има няколко съобщения за наличие на остатъци от таблетка при настъпила диария. Препоръчително е, при пациенти, при които се появяват остатъци от таблетка в изпражненията и няма подобрение на тяхното състояние, да преминат към друга форма на кларитромицин (напр. суспензия) или друг антибиотик.

Специална популация

Нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка Д).

г. Педиатрична популация



При деца на възраст от 6 месеца до 12 години са били проведени клинични проучвания с кларитромицин педиатрична суспензия. Поради това, деца под 12-годишна възраст трябва да използват кларитромицин педиатрична суспензия.

Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите, както при възрастни пациенти.

д. Други специални популации

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани пациенти лекувани с високи дози кларитромицин, за по-дълги периоди от време по повод микобактериални инфекции, често е трудно да се разграничат нежеланите реакции, вероятно свързани с приема на кларитромицин, от основните признаци на човешкия имунодефицитен вирус (СПИН) или интеркурентно заболяване.

При възрастни пациенти най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, лекувани с общи дневни дози от 1 000 mg и 2 000 mg кларитромицин са: гадене, повръщане, промяна във вкуса, коремна болка, диария, обрив, флатуленция, главоболие, констипация, слухови нарушения, повишение на серумната глутамат оксалоацетат трансминаза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансминаза (SGPT). Други нежелани реакции с ниска честота са диспнея, безсъние и сухота в устата.

При тези имунокомпрометирани пациенти, оценките на лабораторните стойности са направени чрез анализ стойностите извън абнормното ниво (т.е прекомерно високи или нисъки граници) за посочения тест. Въз основа на тези критерии около 2% до 3% от тези пациенти, които са получавали 1 000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, са имали необичайно високи нива на SGOT и SGPT и ненормално нисък брой бели кръвни клетки и брой тромбоцити. По-нисък процент от пациентите в тези две дозови групи също са имали повишени нива на урея и азот в кръвта. Малко по-висока честота на абнормни стойности за всички параметри, с изключение на белите кръвни клетки, са отбелязана за пациенти, които са получили 4000 mg дневно.

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 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Получените съобщения показват, че приемът на големи количества кларитромицин може да доведе до появата на стомашно - чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, приел 8 g кларитромицин са наблюдавани последващи прояви на променен ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксимия.

Лечение

Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането, следва да се третират чрез незабавно отстраняване на неабсорбираното лекарство и общи поддържащи мерки. Както при останалите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анти-бактериални лекарствени продукти за системно приложение.

Макролиди

АТС код: J01FA09

Кларитромицин е полусинтетичен макролиден антибиотик получен чрез замяна на CH_3O група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромицино лактонен пръстен. По-конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А.

Кларитромицин проявява антибактериалното си действие чрез свързване с 50S рибозомната субединица на чувствителните бактерии като по този начин подтиска синтеза на протеини.

Микробиология

Кларитромицин демонстрира отлична *in vitro* активност срещу стандартни щамове бактерии и клинични изолати. Той притежава много мощно антибактериално действие срещу широк спектър от аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) на кларитромицин като цяло са с \log^2 разреждане по-силни от МИК на еритромицин.

In vitro данните също показват, че кларитромицин има отлична активност срещу *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Той е бактерициден за *Helicobacter pylori*; тази активност на кларитромицин е по-висока при неутрално рН, отколкото при кисело рН. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че този антибиотик има активност срещу клинично значими микобактериални видове.

In vitro антибактериалният спектър на кларитромицин е както следва:
(Моля, вижте по-долу таблицата с граничните стойности на МИК)

Чувствителни на кларитромицин бактерии:

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Други микроорганизми

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Микобактерии

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum



Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare

Helicobacter pylori

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Streptococcus agalactiae
Viridans група streptococci

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bacteroides melaninogenicus

Спирохети

Borrelia burgdorferi

Кампилобактер

Campylobacter jejuni

Основният метаболит на кларитромицин при човека и други примати е микробиологично активният метаболит 14-ОН-кларитромицин. Този метаболит е също толкова активен или 1 до 2 пъти по-малко активен от изходното съединение за повечето организми, с изключение на *H. influenzae*, срещу който е два пъти по-активен. Изходното вещество и 14-ОН метаболитът упражняват адитивен или синергичен ефект върху *H. influenzae*. При морски свинчета с Легионела инфекция, интраперитонеална доза от 1,6 mg/kg/ден кларитромицин е по-ефективен от 50 mg/kg/ден еритромицин.

Тестове за чувствителност

Количествени методи, които изискват измерването на зонов диаметри, дават най-точните преценки за чувствителността на бактериите към антимикробни лекарства. Една препоръчана процедура използва дискове, напоени с 15 µg кларитромицин, за изследване на чувствителността (дифузионен тест на Кърби-Бауер); интерпретирането корелира диаметрите на инхибиторната зона на този дисков тест, с МИК стойностите на кларитромицин. МИК стойностите се определят чрез бульонен или агар дилуционен метод. Препоръчителната среда за изпитване на чувствителност към *Haemophilus influenzae*, според "Национален комитет по клинични лабораторни стандарти" (NCCLS) е "Haemophilus Test Medium „(Н.Т.М.)".

Корелацията на зоновите диаметри за инхибиране на диска с MICs е дадена в следната таблица:

Интерпретативни стандарти на кларитромицин

Патогени	Диаметър на зоната на инхибиране (mm)			МИК (µg/ml)		
	Чувствителни	Междинна чувствителност	Резистентни	Чувствителни	Междинна чувствителност	Резистентни
Всички патогени	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 1	2-4	≥ 8



(освен <i>Haemophilus</i> и <i>Staphylococci</i>)						
<i>Staphylococci</i>	≥ 20	--	≤ 19	≤ 0.5	--	≥ 1
<i>Haemophilus influenzae</i> , когато се тества с НТМ	≥ 13	11-12	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32

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

Гранични стойности

Следните гранични стойности на кларитромицин, разделящи чувствителните от резистентните микроорганизми са установени от Европейския комитет за тестване на чувствителност към антимикробни вещества (EUCAST)

Патогени	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 µg/ml	> 2 µg/ml
<i>Streptococcus spp.</i> (гъпуи А, В, С, G)	≤ 0,25 µg/ml	> 0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 µg/ml	> 0,5 µg/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 µg/ml	> 32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 µg/ml	> 0,5 µg/ml

Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori*; минималната инхибираща концентрация е ≤ 0,25 µg/ml, която е била установена като гранична стойност от Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кинетиката на орално приложения кларитромицин е широко проучена при няколко животински вида и при възрастни хора. Тези проучвания показват, че кларитромицин се абсорбира лесно и бързо с абсолютна бионаличност приблизително 50%. Не е открита акумулация и метаболитната диспозиция не се променя при нито един от видовете след множество дозиране

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

In vivo

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

In vitro



In vitro проучвания показват, че свързването на кларитромицин с протеини в човешката плазма, е средно около 70% при концентрации от 0,45 до 4,5 µg/ml. Понижение в свързването до 41% при 45,0 µg/ml предполага, че местата на свързване могат да бъдат наситени, но това се случва само при концентрации, далеч надхвърлящи терапевтичните лекарствени нива.

Пациенти

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

КОНЦЕНТРАЦИЯ (след 250 mg на всеки 12 часа)		
Вид тъкан	Тъкан (µg/g)	Серум (µg/ml)
Сливица	1,6	0,8
Бял дроб	8,8	1,7

Здрави индивиди

С дозиране два пъти на ден от 250 mg равновесното състояние на пиковата плазмена концентрация се достига за два до три дни и средно е 1 µg/ml за кларитромицин и 0,6 µg/ml за 14-ОН-кларитромицин, докато елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са три до четири часа и пет до шест часа, съответно. С дозиране два пъти дневно на 500 mg C_{max} в равновесно състояние за кларитромицин и за неговия хидроксилиран метаболит са средно съответно 2,7 и 2,9 µg/ml и 0,88 и 0,83 µg/ml. Полуживотът на изходното лекарство при дозово ниво от 500 mg е 4,5 до 4,8 часа, докато този на 14-ОН-кларитромицин е 6,9 до 8,7 часа. В равновесно състояние нивата на 14-ОН-кларитромицин не се повишават пропорционално на дозата кларитромицин, а полуживота на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит е с тенденция да бъдат по-дълги при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин заедно с общото понижаване във формирането на 14-хидроксилиран и N-деметилярани продукти при по-високи дози, показва, че нелинейният метаболизъм на кларитромицин става по-силно изразен при по-високи дози.

При възрастни хора, на които са давани единични орални дози от 250 mg или 1 200 mg кларитромицин, уринната екскреция представлява 37,9% за по-ниската доза и 46,0% за по-високата доза. Фекалната елиминация представлява 40,2% и 29,1% от тези съответни дози.

Едновременно приложение с Омепразол

Проведено е фармакокинетично проучване с кларитромицин 500 mg три пъти дневно и омепразол 40 mg веднъж дневно. Когато се дава единствено 500 mg кларитромицин на всеки 8 часа, средната стойност на C_{max} в равновесно състояние е приблизително 31% по-висока и средната стойност на C_{min} е приблизително 119% по-висока, отколкото когато кларитромицин се сравнява с предишно проучване, когато се дава 500 mg кларитромицин на всеки 12 часа. Средната AUC_{0-8} за кларитромицин е с 65% по-голяма, когато кларитромицин е даван на всеки 8 часа, отколкото на всеки 12 часа. Нито T_{max} , нито стойностите на полуживота изглеждат значително различни между режимите на всеки 8 часа и всеки 12 часа.

В същото проучване, когато кларитромицин 500 mg три пъти дневно се прилага с омепразол 40 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение на полуживота и AUC_{0-24} на омепразола. Общо за всички индивиди средната AUC_{0-24} на омепразол е с 89% по-голяма, а средната хармонична стойност на $T_{1/2}$ на омепразол е с 34% по-голяма, когато омепразол се прилага с кларитромицин, отколкото когато омепразол се прилага самостоятелно. Когато кларитромицин се прилага с омепразол C_{max} в равновесно състояние, C_{min} и AUC_{0-8} на кларитромицин се повишават с 10%,



27% и 15%, съответно, спрямо достигнатите стойности, когато кларитромицин се прилага с плацебо.

В равновесно състояние концентрации на кларитромицин в стомашната лигавица шест часа след дозирането са приблизително 25-пъти по-високи за кларитромицин/омепразол групата в сравнение с групата само с кларитромицин. Шест часа след дозирането средните стомашни тъканни концентрации на кларитромицин са приблизително 2-пъти по-високи, когато кларитромицин се дава с омепразол спрямо даването на кларитромицин с плацебо.

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо една група от здрави хора с група пациенти с чернодробно увреждане, на които се дават 250 mg кларитромицин два пъти дневно, за два дни и единична доза от 250 mg на третия ден, плазмените нива в равновесно състояние и системният клирънс на кларитромицин не се различават значимо между двете групи. За разлика от това концентрациите в равновесно състояние на 14-ОН метаболита са подчертано по-ниски при групата с чернодробно увреждане.

Този намален метаболитен клирънс на изходното вещество чрез 14-хидроксилиране частично се компенсира от повишение в бъбречния клирънс на изходното лекарство, което има за резултат сравними нива в равновесно състояние на изходното лекарство при чернодробно увредени и здрави индивиди. Тези резултати показват, че не е необходимо коригиране на дозировката при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, но с нормална бъбречна функция.

Бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

Проведено е също проучване за оценка и сравнение на безопасността и фармакокинетичните профили на множествени 500 mg орални дози кларитромицин при здрави мъже и жени в старческа възраст, спрямо тези при здрави млади мъже. Във възрастната група циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна, отколкото при по-младата група, както за изходното лекарство, така и за 14-ОН метаболита. Все пак няма разлика между двете групи, когато бъбречния клирънс корелира с креатининовия клирънс. Заключение от тези резултати е, че всеки ефект при използването на кларитромицин е свързан с бъбречната функция, а не с възрастта сама по себе си.

*Инфекции с *Mycobacterium avium*:*

Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин, наблюдавани след приложение на обичайни дози при възрастни пациенти с HIV инфекция, са подобни на тези, наблюдавани при нормални индивиди. Все пак при по-високите дози, които може да са необходими за лечение на инфекциите с *Mycobacterium avium*, концентрациите на кларитромицин са значително по-високи от тези, наблюдавани при обичайните дози. При възрастни пациенти, инфектирани с ХИВ, които приемат 2000 mg/ден в две разделени дози, стойностите на C_{max} на кларитромицин в равновесно състояние варират от 5 до 10 $\mu\text{g/ml}$. C_{max} стойности до 27 $\mu\text{g/ml}$ са наблюдавани при ХИВ-инфектирани възрастни пациенти, приемащи 4000 mg/ден в две разделени дози. Елиминационните полуживоти изглеждат удължени при тези по-високи дози в сравнение с тези, наблюдавани при обичайните дози при здрави индивиди. По-високите плазмени концентрации и по-дългите елиминационни полуживоти, наблюдавани при тези дози, са в съответствие с известната нелинейност във фармакокинетиката на кларитромицин.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра, подостра и хронична токсичност

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

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

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

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

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

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

Фертилност, репродукция и тератогенност

Проучвания върху фертилитета и репродукцията показват, че дозировки от 150 до 160 mg/kg/ден при мъжки и женски плъхове не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилността, раждането и броя и жизнеността на потомството. Две проучванията за тератогенност с плъхове *Wistar* (перорално) и *Sprague - Dawley* (перорално и интравенозно), едно проучване с новозеландски бели зайци и едно проучване с маймуни макак не демонстрират каквато и да е тератогенност на кларитромицин. Само в едно допълнително проучване със *Sprague-Dawley* плъхове при подобни дози и практически подобни условия се открива много ниска, статистически незначима честота (приблизително 6%) на сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени в колонията. Две проучвания с мишки също показват променлива честота на цепнато небце (3 до 30%) след дози 70 пъти над горната граница на обичайната дневна клинична доза при хора (500 mg два пъти дневно), но не и при 35 пъти максималната дневна доза при хора, което предполага майчина и фетална токсичност, но не тератогенност

За кларитромицин е показано, че причинява загуба на ембриона при маймуни, когато се прилага приблизително десет пъти над горната граница на обичайната дневна доза при хора (500 mg два пъти дневно), започвайки от 20 гестационен ден. Този ефект се отдава на майчина токсичност на лекарството при много високи дози. Допълнително проучване с бременни



маймуни при дозировки приблизително 2,5 до 5 пъти максималната планирана дневна дозировка не показва конкретна опасност за плода.

Доминантен летален тест при мишки, на които са давани 1 000 mg/kg/ден (приблизително 70 пъти максималната дневна клинична доза при хора), е видимо отрицателен за мутагенна активност, а в Сегмент I проучване на плъхове, третирани с до 500 mg/kg/ден (приблизително 35 пъти максималната дневна клинична доза при хора) за 80 дни, не е показано доказателство за функционално увреждане на мъжката фертилност, дължащо се на тази продължителна експозиция на тези много високи дози кларитромицин.

Мутагенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Повидон
Натриев нишестен гликолат
Микрокристална целулоза
Нишесте
Кросповидон
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден

Филмово покритие:

Опадрай II бял 85F18422
Хинолиново жълто (E 104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява при температура под 25 °C, на място, защитено от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистер

Опаковката съдържа 14 филмирани таблетки, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства”АД,
бул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер 20060371

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

Дата на първо разрешаване: 25.07.2006

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 03.01.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2024

