

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацид 500mg прах за инфузионен разтвор
Klacid 500mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за приготвяне на инфузионен разтвор за интравенозно приложение.
Описание – бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клацид 500 mg прах за инфузионен разтвор за интравенозно приложение е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, в случай, че се налага парентерална терапия. Показанията включват:

- Инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония);
- Инфекции на горните дихателни пътища (напр. синусит, фарингит);
- Инфекции на кожата и меките тъкани (напр. фоликулит, целулит, еризипел);
- Дисеминирани или локализиращи микобактериални инфекции, причинени от *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*; локализиращи инфекции, причинени от *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчаната доза интравенозен кларитромицин при възрастни на 18 годишна възраст и повече е 1.0 g дневно, разделена на две еднакви дозировки, всяка приложена чрез 60-минутна инфузия след разтваряне с подходящ разтворител за интравенозно приложение. Към настоящия момент няма достатъчно данни, подкрепящи интравенозното приложение на кларитромицин при пациенти под 18 годишна възраст. Продуктът не трябва да се прилага като интравенозен болус или мускулно.

Пациенти с микобактериални инфекции

Въпреки че понастоящем няма данни за употребата на интравенозен кларитромицин при имуно-компрометирани пациенти, налице са данни за приложение на перорален *clarithromycin* при инфектирани със СПИН пациенти. При разпространени или локализиращи инфекции (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), препоръчаната доза при възрастни е 1000 mg/дневно в два приема.

Интравенозната терапия може да бъде ограничена от 2 до 5 дни при пациенти в тежко състояние и трябва да се замести от перорална, когато е възможно според лекуващия лекар.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс < 30 ml/min, дозата трябва да бъде намалена на половина от нормално препоръчаната доза.

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни, за да се препоръча дозов режим за употреба на кларитромицин интравенозно при пациенти по-малки от 18 годишна възраст (вж. Суспензия за деца)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9700 113

Разрешение № 2722 / 21-11-2013

Разрешение № /



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някои от помощните вещества (вж т. 6.1).
- Едновременно приложение на кларитромицин с някои от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointes (вж т. 4.5). **Едновременно приложение на кларитромицин с тикагрелор или ранолазин**
- Едновременно приложение на кларитромицин с ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вж т. 4.5).
- Едновременно приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж т. 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT или камерна сърдечна аритмия, включително torsades de pointes (вж т. 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с хипокалиемия (риск от удължаване на QT-интервал).
- Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.
- Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират основно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж т. 4.5)
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се употребява едновременно с колхицин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

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

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални средства, включително макролиди и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. Clostridium difficile – свързана диария (CDAD) е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални средства, включително кларитромицин и може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства нарушава нормалната флора на дебелото черво, което може да доведе до свръхрастеж на C. difficile. СВАИ трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложението на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи са съобщавани около два месеца след приложението на антибиотичното лечение.



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

Колхицин

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

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

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

Пневмония

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

Кожни и меко-тъканни инфекции с лека до умерена интензивност

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

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

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

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

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

Едновременното приемане на перорални хипогликемични лекарства и кларитромицин 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 и протромбиновото време, когато варфарин и кларитромицин се прилагат едновременно. INR и протромбиновото време трябва да се проследяват често в периода на едновременен прием на перорални антикоагуланти и кларитромицин.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на кларитромицин с ловастатин и симвастатин е противопоказано (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 се наблюдават за признаци на миопатия.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Докладвани са повишени нива на цизаприд при пациенти, лекувани едновременно с цизаприд и кларитромицин. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, вкл. камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вж. 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 *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В клинично изпитване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело от двукратно до трикратно повишаване на серумните нива на киселия метаболит на терфенадин и в удължаване на QT-интервала, който не е довел до каквито и да е клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при едновременно лечение с астемизол и други макролиди.

Ерго алкалоиди

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

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

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

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



Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Ефект на други лекарствени продукти върху кларитромицин

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

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

Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

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

Етравирин

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

Флуконазол

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

Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че едновременно приемане на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на кларитромицин. Максималната концентрация (C_{max}) на кларитромицин се повишава с 31%, C_{min} се повишава с 182% и площта под кривата (AUC) – с 77% при едновременно приемане на ритонавир. Наблюдавано е пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага намаляване на дозата. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се обмисли следното: при пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%. Дози, по-високи от 1 g дневно не трябва да се прилагат заедно с ритонавир.



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

Ефекти на кларитромицин върху други лекарства

Антиаритмици

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

Докладвани са постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Следователно трябва да бъдат мониторираны нивата на кръвната захар при едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични агенти/инсулин

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

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, метаболизиращи основно с помощта на CYP3A може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи, както терапевтичния, така и нежеланите ефекти на едновременно прилаганото с кларитромицин лекарство. Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на CYP3A, особено ако те имат тесни граници на безопасност (напр. карбамазепин) и/или се метаболизират екстензивно от този ензим. Може да се обмисли промяна на дозата, а когато е възможно и редовно проследяване на серумните концентрации на лекарствата, метаболизиращи предимно от CYP3A, при пациентите приемащи едновременно кларитромицин.

За следните лекарства или лекарствени класове е известно или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ерготаминови алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), пимозид, квинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но този списък не е изчерпателен. Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от цитохром P450 системата, са фенитоин, теофилин и валпроат.

Омепразол

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

Силденафил, тадалафил и варденафил

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



едновременното приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване на тяхната доза.

Теофилин, карбамазепин

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

Толтеродин

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

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

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

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

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

Други лекарствени взаимодействия

Аминогликозиди

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

Колхицин

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

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и дигоксин, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на серумни концентрации на дигоксин при пациентите, приети с кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци че



дигоксинова интоксикация, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациентите, приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

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

Фенитоин и валпроат

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

Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

Атазанавир

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

Блокери на калциевите канали

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

Итраконазол

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

Саквинавир



Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са доказани наличието на двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности в равновесно състояние на AUC и C_{max} на саквинавир, съответно 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелното приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били с около 40% по-високи в сравнение с тези при самостоятелното приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време в проучваните дози/лекарствени форми. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на меките желатинови капсули може да не са показателни по отношение на ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелно приложението на саквинавир може да не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение на саквинавир с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин (вж. точка 4.5).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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



Докладвани нежелани лекарствени реакции с кларитромицин прах за инфузионен разтвор				
Системно-органна класификация	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до <1/10	Редки ≥ 1/1000 до < 1/100	Неизвестни* (не може да се определи от наличните данни)
Инфекции и инфестации			Целулит, кандидиаза, вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел,
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция, свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност	Психотични нарушения, обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, променен вкус	Загуба на съзнание, дискинезия, замаяност, сънливост, тремор	Конвулсии, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушения на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест, предсърдно мъждене, удължен QT в ЕКГ, екстрасистоли, палпитации	Torsade de pointes, камерна тахикардия
Съдови нарушения		Вазодилатация		Хеморагия
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Астма, белодробен емболизъм	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит, гастрит, стоматит, глосит, констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни и нарушения		Абнормна чернодробна функция	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница



Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит, сърбеж, уртикария	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми(DRESS), акне,
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан			Мускуло-скелетна скованост	Миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране	Болка на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране	Астения	
Изследвания			Абнормно албумин/глобулин съотношение	Повишен INR, удължено протромбиново време, абнормен цвят на урина

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

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

При интравенозно приложение на кларитромицин са характерни флебити, болка на мястото на инжектиране, болка при обождане на кръвоносния съд и възпаления на мястото на инжектиране.

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

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



Имунокомпрометирани пациенти

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

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

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

В случай на предозиране, кларитромицин за интравенозно приложение трябва да бъде спрял и всички други подходящи поддържащи мерки да бъдат приложени.,

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 заместване на 6-та група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромициновия лактонен пръстен.



конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А. Белият до сиво-жълт антибиотичен прах е горчив, практически без миризма, по същество неразтворим във вода и слабо разтворим в етанол, метанол и ацетонитрил. Неговото молекулно тегло е 747.96.

Микробиология

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

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

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

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

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Други микроорганизми

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Микобактерии

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

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

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

Helicobacter



Helicobacter pylori

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

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

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Група C,F,G)

Viridans група *streptococci*

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bacteroides melaninogenicus

Спирохети

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Кампилобактер

Campylobacter jejuni

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

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

Тестове за чувствителност

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



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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Здрави индивиди

В клинично изпитване с единична доза при доброволци е приложен интравенозен кларитромицин в дози от 75, 125, 250 или 500 mg в 100 ml обем, инфузиран за 30 минути, и 500, 750 или 1000 mg дози в 250 ml обем, инфузиран за период от 60 минути. Средната пикова концентрация (C_{max}) на изходното лекарство варира от 5,16 $\mu\text{g/ml}$ след 500 mg доза до 9,40 $\mu\text{g/ml}$ след 1 000 mg доза (60 минутна инфузия). Средната пикова концентрация (C_{max}) на 14-хидрокс метаболита варира от 0,66 $\mu\text{g/ml}$ след 500 mg доза до 1,06 $\mu\text{g/ml}$ след 1 000 mg доза (60 минутна инфузия).

Средният плазмен полуживот в терминалната фаза на изходното лекарство е дозозависим и варира от 3,8 часа след 500 mg доза до 4,5 часа след 1 000 mg доза (60 минутна инфузия). Изчисленият среден плазмен полуживот за 14-хидрокс метаболита показва определено дозо зависимо повишение при по-високи дози и варира от 7,3 часа след 500 mg доза до 9,3 часа след 1 000 mg доза (60 минутна инфузия). Средната площ под кривата за концентрацията спрямо времето (AUC) показва нелинейно дозозависимо повишение за изходното лекарство от 22,29 часа $\mu\text{g/ml}$ след 500 mg доза до 53,26 часа $\mu\text{g/ml}$ след 1 000 mg доза. Средната площ под кривата за концентрацията спрямо времето (AUC) за 14-хидрокс метаболита варира от 8,16 часа $\mu\text{g/ml}$ след 500 mg доза до 14,76 часа $\mu\text{g/ml}$ след 1 000 mg доза (60 минутна инфузия).

При седемдневно клинично изпитване с множествени дози субекти са инфузирани със 125 и 250 mg интравенозен кларитромицин в 100 ml краен обем за период от 30 минути или 500 и 750 mg от формулата в крайни обеми от 250 ml за период от 60 минути; дозирането е давано на 12-часови интервали.

В това изпитване наблюдаваната средна пикова (C_{max}) концентрация на кларитромицин в равновесно състояние се повишава от 5,5 с 500 mg доза до 8,6 $\mu\text{g/ml}$ със 750 mg доза. Средният установен терминален полуживот е 5,3 часа след инфузия на 500 mg доза за период от 60 минути и 4,8 часа след 60-минутна инфузия на 750 mg.

Наблюдаваната средна C_{max} в равновесно състояние за 14-хидрокс метаболита се повишава от 1,02 $\mu\text{g/ml}$ с 500 mg доза до 1,37 $\mu\text{g/ml}$ със 750 mg доза. Средните полуживоти в терминалната фаза за този метаболит са 7,9 и 5,4 часа за дозовите групи с 500 и 750 mg, съответно. Няма очевидна дозозависима тенденция.

С два пъти дневно перорално дозиране от 250 mg, пиковите плазмени концентрации в равновесно състояние се достигат за два до три дни и са средно около 1 $\mu\text{g/ml}$ за кларитромицин и 0,6 $\mu\text{g/ml}$ за 14-ОН-кларитромицин, докато елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са три до четири часа и пет до шест часа, съответно. С два пъти дневно перорално дозиране от 500 mg, C_{max} в равновесно състояние за кларитромицин и за неговия хидроксилиран метаболит се достигат при петата до седмата дози. Петата и седмата дози C_{max} в равновесно състояние за кларитромицин средно



µg/ml; неговият хидроксилиран метаболит средно е 0,88 и 0,83 µg/ml, съответно. Полуживотът на изходното лекарство при 500 mg дозово ниво 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 с дозата на кларитромицин, а привидните полуживоти на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит показват тенденция да бъдат по-дълги при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин заедно с общото понижаване на формирането на 14-хидроксилирани и N-деметиляни продукти при по-високите дози показва, че метаболизмът на кларитромицин достига сатурация при високи дози.

Основният метаболит в човешката плазма е 14-ОН-кларитромицин с пикови нива от 0,5 µg/ml и 1,2 µg/ml след перорални дози от 250 mg и 1200 mg, съответно. При хора, получили единична перорална доза от 250 mg или 1200 mg кларитромицин, уринната екскреция представлява 37,9% от по-ниската доза и 46,0% от по-високата доза. Фекалната елиминация представлява 40,2% и 29,1% (това включва субект със само една фекална проба, съдържаща 14,1%) от тези съответни дози.

Пациенти

Кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит се разпределят бързо в телесните тъкани и течности. Примери за тъканни и серумни концентрации при хора са представени 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

Пациенти с микобактериални инфекции

Въпреки че понастоящем не са налични обобщени данни за използването на интравенозен кларитромицин при микобактериални инфекции, има фармакокинетични данни от използването на кларитромицин таблетки при тези инфекции. Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин, наблюдавани след приложението на обичайните дози на кларитромицин при възрастни пациенти с HIV инфекция, са подобни на тези, наблюдавани при здрави индивиди. Все пак при по-високите дози, които могат да бъдат необходими за лечение на микобактериални инфекции, концентрации на кларитромицин са значително по-високи от тези, наблюдавани при обичайните дози. Елиминационните полуживоти изглеждат да са удължени при тези по-високи дози в сравнение с тези, наблюдавани при обичайните дози при здрави индивиди. По-високите концентрации на кларитромицин и по-дългите елиминационни полуживоти, наблюдавани при тези дози, са в съответствие с известната нелинейност на фармакокинетика на кларитромицин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Установено е, че интравенозните LD₅₀ на интравенозен кларитромицин при мишки са 184 mg/kg и 227 mg/kg в две различни проучвания. Това е няколко пъти по-високо от LD₅₀ при плъхове (64 mg база/kg). Тези стойности са по-ниски от получените след приложението на мишки по други пътища. Белези на токсичност при двата вида са намалена активност, атаксия, потрепвания, тремор, диспнея и конвулсии.



Аутопсията и хистопатологичните изследвания на оцелелите от проучването с мишки, при които е получена LD₅₀ 184 mg/kg, не показват промени, свързани с приложението на интравенозен кларитромицин.

Все пак в другите проучвания с мишки и плъхове има макроскопски находки, предполагащи белодробен оток заедно с разпокъсано до дифузно тъмночервено оцветяване на белодробните дялове при някои животни, които са умрели остро. Въпреки че приемът на лекарството дава подобни ефекти при мишки и плъхове, то е много по-токсично при плъхове, отколкото при мишки. Точният начин на действие на токсичността не може да бъде определен. Въпреки че белезите на остра токсичност предполагат ефект върху централната нервна система, макроскопските находки при аутопсия разкриват белодробни промени при някои от мишките и плъховете.

Острата интравенозна токсичност на няколко метаболита е оценена при мишки и е обобщена отдолу:

Съединение	LD ₅₀ (mg/kg)
Изходно съединение	184 и 227
M ¹ метаболит (дезметил)	200
M ⁴ метаболит (дезкладинозил)	256
M ⁵ метаболит (изохидрокси)	337

Белези на токсичност включват инхибиция на движението, респираторен дистрес и клонични конвулсии. Очевидно е, че токсичността на тези метаболити е сравнима с тази на кларитромицин, както по качество, така и по степен.

Остра венозна иритация

Разтвори на интравенозен кларитромицин оценени за потенциала им да предизвикват венозна иритация в маргиналната вена на ухото на зайци. Това проучване демонстрира, че приложението на единични дози при много високи концентрации (7,5 до 30 mg/база/ml) е леко иритиращо.

Подостра токсичност

Проучвания за подостра интравенозна токсичност са извършени в продължение на един месец при нива на дозировка от 15, 50 и 160 mg/kg/ден при плъхове и 5, 15 и 40 mg база/kg/ден при маймуни. За най-високите дози, използвани в проучвания за откриване на обхвата при плъхове (обхват 20 до 640 mg/kg/ден) и маймуни (обхват 5 до 80 mg/kg/ден), е установено, че са системно токсични за черния дроб, жлъчната система и бъбреците. Те са същите като установените таргетните органи при проучванията, в които кларитромицин се прилага по перорален път.

Появата на тежка венозна иритация при едномесечни проучвания с плъхове и маймуни при 160 mg/kg/ден и 40 mg/kg, съответно, изключва използването на достатъчно високи дози за ясно демонстриране на таргетна органна токсичност. Това се случва независимо от усилията за повишаване на дозировката чрез увеличаване на инфузионния обем и намаляване на скоростта на инфузия.

Дозировките без ефект при плъхове и маймуни, определени от едномесечните подостри проучвания, са 50- и 15 mg/kg/ден, съответно, и това се дължи на венозна иритация при по-високи дози.

Ембриотоксичност при плъхове

На плъхове са приложени 15, 50 и 160 mg база/kg/ден интравенозен кларитромицин в опасната вена. Значими белези за майчина токсичност са показани при 160 mg/kg/ден.



(намалено покачване на тегло и намалена консумация на храна) и при 50 mg/kg/ден (намалена консумация на храна). Локалните ефекти от тестваното вещество включват подуване, посиняване, некроза и накрая загуба на част от опашката при животните с висока доза. Не са забелязани ефекти върху средните честоти на имплантационните места или резорбции. Не са забелязани висцерални или скелетни аномалии, дължащи се на лекарственото приложение, с изключение на дозозависима тенденция в част от мъжките фетуси с недесцендирали тестиси. Така въпреки значимата майчина токсичност, проявена като венозна иритация, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, няма доказателства за ембриотоксичност, ембриолеталност или тератогенност при всякакви дози.

Ембриотоксичност при зайци

На групи бременни зайци е даван кларитромицин I.V. в дози от 3, 10 и 30 mg база/kg/ден. Една майка, третирана с 3 mg/kg/ден, умира на 29 гестационен ден. Венозна иритация се наблюдава при контролната и при всички лечебни групи. Честотата и тежестта на иритацията са директно свързани с концентрацията на лекарството във формулировката. Белези на майчина токсичност са проявени при 30 mg/kg/ден (намалено покачване на тегло и намалена консумация на храна). Честотата на аборт в 30 mg/kg/ден лечебната група е значително по-висока от тази на контролната група, но за всички абортирани фетуси е открито, че са макроскопски нормални. Нивата без ефект за майчина и фетална токсичност са 10 и 30 mg/kg/ден, съответно.

Ембриотоксичност при маймуни

За кларитромицин е показано, че причинява загуба на ембриона при маймуни, когато се прилага приблизително десет пъти над горната граница (500 mg два пъти дневно) на дневната човешка орална доза, започвайки от 20 гестационен ден. Този ефект е приписан на майчина токсичност на лекарството при много високи дози. Допълнително проучване с бременни маймуни при дозировки приблизително от 2,5 до 5 пъти на обичайната максимална планирана дневна дозировка (500 mg два пъти дневно) не показва уникална опасност за плода.

Мутагенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактобионова киселина и натриев хидроксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след разтваряне – вижте т.6.6.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Флакон с вместимост 30 ml от силициево стъкло (I хидролитичен клас) (Ph.Eur.) с сива хало-бутил лиофилизираща запушалка с *flip-off* капачка;



Флакон с вместимост 15 ml от силициево стъкло (I хидролитичен клас) (Ph.Eur.) с 20 mm сива бромобутил лиофилизираща запушалка с *flip-off* капачка;
Флаконите са поставени в кутия, съдържаща 1, 4 или 6 бр. флакони.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора за интравенозна инфузия:

1. Праха във флакона се разтваря чрез въвеждането на 10 ml стерилна вода за инжекции в 500 mg флакон. Да се използва само стерилна вода за инжекции, тъй като другите разтворители може да доведат до появата на преципитация. Да не се използват разтворители, които съдържат консерванти или неорганични соли. При разтварянето на праха по описания начин, всеки милилитър от получения разтвор съдържа 50 mg кларитромицин.
2. Доказана е химична и физична стабилност за 48 часа при 5°C и за 24 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, разтвореният прах трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на използващия и не би трябвало да са по-дълги от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е било извършено в контролирани и валидирани асептични условия.
3. Полученият съгласно инструкциите в т.1 разтвор (500 mg в 10ml стерилна вода за инжекция) преди приложението трябва да бъде добавен към минимум 250 ml инфузионен разтвор (напр. 5% декстроза в лактат Рингеров разтвор, 5% декстроза, лактат Рингеров разтвор, 5% декстроза в 0,3% разтвор на натриев хлорид, 5% декстроза в 0,45% разтвор на натриев хлорид и 0,9% разтвор на натриев хлорид).
4. Доказана е химична и физична стабилност за 48 часа при 5°C и за шест часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, полученият краен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на използващия и не би трябвало да са по-дълги от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е било извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Към готовия инфузионен разтвор на кларитромицин не трябва да се добавя друг лекарствен продукт или химическо вещество, освен ако ефектът му върху химичната и физична стабилност не е бил първоначално установен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700113

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

10 април 1997

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2013

