

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120092/83
Разрешение №	31-05-2024
BG/MA/MP -	65606-7
Одобрение №	441-24047/78/

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Lekoklar 125 mg/5 ml granules for oral suspension

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия
Lekoklar 250 mg/5 ml granules for oral suspension

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне, 1 ml перорална суспензия съдържа 25 mg кларитромицин (*clarithromycin*),
5 ml перорална суспензия съдържа 125 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки 5 ml от суспензията, готова за употреба съдържат 2,4 g захароза.

След разтваряне, 1 ml перорална суспензия съдържа 50 mg кларитромицин (*clarithromycin*),
5 ml перорална суспензия съдържа 250 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки 5 ml от суспензията, готова за употреба съдържат 2,4 g захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Бели до бежови гранули.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лекоклар гранули за перорална суспензия е показан при възрастни, юноши и деца от 6 месеца до 12 години за лечение на следните остри и хронични инфекции, причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми.

- Инфекции на горните дихателни пътища като тонзилит/фарингит, като алтернатива, когато бета-лактамните антибиотици не са подходящи.
- Остър отит на средното ухо при деца.
- Инфекции на долните дихателни пътища като придобита в обществото пневмония.
- Синусит и остра екзацербация на хроничен бронхит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст
- Леки до умерени форми на кожни инфекции и инфекции на меките тъкани

В съответните подходящи комбинации с антибактериални терапевтични схеми и с подходящия лекарствен продукт за зарастване на язви за ерадикация на *Helicobacter pylori* при възрастни пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori* (вж. точка 4.2).



Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата на Лекоклар гранули за перорална суспензия зависи от клиничното състояние на пациента и във всеки случай трябва да бъде определена от лекуващия лекар.

Възрастни и юноши:

Обичайна доза: Обичайната доза е 250 mg два пъти дневно.

Лечение с високи дози (сериозни инфекции): Обичайната доза може да бъде повишена на 500 mg два пъти дневно в случай на сериозна инфекция.

Ерадикация на *Helicobacter pylori* при възрастни пациенти:

При пациенти с гастродуоденална язва, причинена от инфекция с *H. pylori*, кларитромицин като част от първа линия на тройна терапия се прилага в дозировка от 500 mg два пъти дневно. Трябва да се вземат предвид националните препоръки за ерадикация на *Helicobacter pylori*.

Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Максимално препоръчителните дози трябва да се намалят пропорционално на бъбречното увреждане.

При креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min, дозировката трябва да се намали наполовина на 250 mg дневно или при най-тежки инфекции - на 250 mg два пъти дневно. Продължителността на лечението при тези пациенти не трябва да надвишава 14 дни.

Деца от 6 месеца до 12-годишна възраст:

Препоръчителната доза е 7,5 mg/kg два пъти дневно.

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Тегло	Възраст	Дозировка
8 – 11 kg	1 – 2 години	2,5 ml два пъти дневно
12 – 19 kg	2 – 4 години	5,0 ml два пъти дневно
20 – 29 kg	4 – 8 години	7,5 ml два пъти дневно
30 – 40 kg	8 – 12 години	10,0 ml два пъти дневно

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Тегло	Възраст	Дозировка
12 – 19 kg	2 – 4 години	2,5 ml два пъти дневно
20 – 29 kg	4 – 8 години	3,75 ml два пъти дневно
30 – 40 kg	8 – 12 години	5 ml два пъти дневно

Деца с тегло по-малко от 8 kg трябва да бъдат лекувани с доза, определена според телесното им тегло.

Клиничните проучвания са проведени с кларитромицин педиатрична суспензия при деца от 6 месеца до 12-годишна възраст. Следователно, деца под 12-годишна възраст трябва да приемат кларитромицин педиатрична суспензия (гранули за перорална суспензия).

Опитът от лечението на деца под 6-месечна възраст е ограничен.

Ефектът при показанието придобита в обществото пневмония при деца под 3-годишна възраст не е документиран.



При пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининовият клирънс по-малък от 30 ml/min, дозата кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. 7,5 mg/kg веднъж дневно, а продължителността на лечението не трябва да надвишава 14 дни.

Продължителност на терапията:

Продължителността на лечението с Лекоклар гранули за перорална суспензия зависи от клиничното състояние на пациента. Продължителността на лечението при всички случаи трябва да бъде определена от лекаря.

- Обичайната продължителност на лечението на деца до 12-годишна възраст е 5 до 10 дни.
- Обичайната продължителност на лечението на възрастни и юноши е от 6 до 14 дни.
- Лечението трябва да се продължи най-малко 2 дни след отшумяване на симптомите.
- При инфекции със стрептокок пиогенес (като бета-хемолитичен стрептокок), продължителността на лечението трябва да бъде най-малко 10 дни.
- Комбинираното лечение за ерадикация на *H. pylori* инфекция, напр. кларитромицин 500 mg два пъти дневно заедно с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg два пъти дневно, трябва да се продължи 7 дни.

Начин на приложение:

Преди да бъдат приложени, гранулите трябва да се разтворят с вода, вж. точка 6.6.

За приложението след разтваряне се използва мерителната спринцовка за перорални форми от PE/PP или мерителната лъжичка от PP.

След прием на гранулите за перорална суспензия в устата може да остане горчив вкус. Това може да се избегне като се изяде или изпие нещо веднага след това.

Кларитромицин може да се прилага независимо от приема на храна. Храната не повлиява степента на бионаличност. Храната само леко забавя началото на абсорбцията на кларитромицин.

4.3 Противопоказания

Лекоклар гранули за перорална суспензия е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество, други макролидни антибиотици или към някои от помощните вещества изброени в т.6.1.

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

Противопоказано е едновременното приложение с тикагрелор, ивабрадин или ранолазин.

Едновременното приложение на кларитромицин и ерго алкалоиди (напр. ерготамин или дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като може да доведе до ерготаминова токсичност (вж. точка 4.5).

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

Кларитромицин не трябва да се използва заедно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици), които се метаболизират екстензивно от CYP3A4 (ловастатин или симvastатин), поради повишен риск от развитие на миопатия, в т.ч. на рабдомиолиза. (вж. точки 4.4 и 4.5).

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



Лекоклар гранули за перорална суспензия не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия, поради риск от удължаване на QT-интервала).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, страдащи от тежка чернодробна недостатъчност, в комбинация с бъбречно увреждане.

Както другите мощни инхибитори на CYP3A4, кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, приемащи колхицин.

Съвместното приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без внимателна преценка на ползите спрямо рисковете, особено през първите три месеца от бременността (вж. точка 4.6).

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Кларитромицин се метаболизира принципно през черния дроб. Поради това при пациенти с нарушена чернодробна функция, антибиотикът трябва да се прилага с повишено внимание. Повишено внимание е необходимо също при приложение на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция.

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.

Съобщени са случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Възможно е някои от тези пациенти да са имали съществуващо чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат съветвани да спират лечението и да потърсят лекаря си при появата на признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезненост в корема.

Съобщавани са случаи на псевдомембранозен колит при прием на почти всички антибактериални средства, в т.ч. макролиди, чиято степен на тежест варира от умерена до животозастрашаваща. Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD), са съобщавани при употребата на почти всички антибактериални средства, в т.ч. кларитромицин, като степента на тежест варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, което може да предизвика прекомерно повишаване броя на *C. difficile*. Възможността за CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след употреба на антибиотик. Необходимо е внимателно сваляне на анамнеза, тъй като има съобщения за развитие на CDAD в рамките на два месеца след приема на антибактериалното лекарство. По тази причина трябва да се прецени необходимостта от спиране на лечението с кларитромицин, независимо от показанието. Следва да се направят микробиологични изследвания и да се предприеме подходящо лечение. Трябва да бъдат избягвани лекарствата, потискащи перисталтиката.

Има съобщения от постмаркетинговия период за токсичност, свързана с колхицин, при едновременна употреба на кларитромицин и колхицин, по-специално при пациенти в напреднала възраст, като някои от тези случаи са възникнали при пациенти с бъбречна недостатъчност. При някои от тези пациенти има съобщения за смъртни случаи (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).



Едновременно приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини, напр. триазолам и интравенозен или оромукозен мидазолам, трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Препоръчва се кларитромицин да се прилага с повишено внимание заедно с други ототоксични лекарства, по-специално аминогликозиди. По време на лечението и след него трябва да бъде мониторирана вестибуларната и слуховата функция.

Сърдечносъдови събития

При лечение с макролиди, включително кларитромицин, са били наблюдавани удължени сърдечна реполяризация и QT интервал, водещи до риск от развитие на сърдечна аритмия и *torsade de pointes* (вж. точка 4.8). Поради тази причина, тъй като следните ситуации могат да доведат до повишен риск от камерни аритмии (в това число и *torsade de pointes*), кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при следните пациенти:

- Пациенти с коронарна артериална болест, тежка сърдечна недостатъчност, нарушения на проводимостта или клинично значима брадикардия,
- Пациенти с електролитни нарушения. Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.3).
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- Едновременно приложение на кларитромицин с астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3)
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала или с анамнеза за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

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

Пневмония: Предвид на нарастващата резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, от голямо значение е провеждането на тестове за чувствителност при предписване на кларитромицин за лечение на придобита в обществото пневмония. В случай на пневмония, придобита в болнична обстановка, кларитромицин трябва да се прилага в комбинация с допълнителни подходящи антибиотици.

Леки до средно тежки инфекции на кожата и меките тъкани: Тези инфекции най-често са предизвиквани от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата вида бактерии могат да бъдат резистентни към макролиди. Поради това е важно да се проведе тест за чувствителност. В случай че бета-лактамни антибиотици не могат да се използват (напр. поради алергия), други антибиотици, като клиндамицин, могат да бъдат лекарството от първи избор. Понастоящем се счита, че макролидите играят роля само при някои инфекции на кожата и меките тъкани, напр. инфекциите, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, обикновено акне и еризипел, както и в случаи, когато не може да се използва пеницилин.

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



Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарства, индуциращи цитохром CYP3A4 ензима (вж. точка 4.5).

Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици): Противопоказано е едновременното приложение на кларитромицин и ловастатин или симвастатин (вж. точка 4.3). предписването на кларитромицин заедно с други статини трябва да се прави с повишено внимание. Има съобщения за редки случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. Когато не може да се избегне едновременното приложение на кларитромицин и статини се препоръчва предписване на най-ниската разрешена за употреба доза от статина. Може да се обмисли употреба на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A4 (напр. флувастатин) (вж. точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин: Едновременното приложение на кларитромицин и перорални хипогликемични лекарства (напр. сулфанилурейни продукти) и/или инсулин може да предизвика значителна хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Перорални антикоагуланти: Съществува риск от сериозен кръвоизлив и значително повишаване на Международното нормализирано съотношение (INR) и протромбиновото време при едновременно приложение на кларитромицин с варфарин (вж. точка 4.5). Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.5). Необходимо е често мониториране на INR и протромбиновото време докато пациентите приемат заедно кларитромицин и перорални антикоагуланти.

Употребата на антибактериално средство, напр. кларитромицин, за лечение на инфекция с *H.pylori* може да селектира резистентни към лекарството организми.

Продължителната употреба, както при другите антибиотици, може да доведе до колонизиране с повишен брой нечувствителни бактерии и гъбички. В случай на суперинфекции следва да се предприеме съответното лечение.

Трябва също да се има предвид възможната кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни лекарства, както и линкомицин и клиндамицин.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4 и едновременната употреба с други лекарствени продукти, които се метаболизират в голяма степен от този ензим, трябва да бъде ограничена до ситуации, в които е наложително (вж. точка 4.5).

Възможно е да настъпи обостряне или влошаване на миастения гравис.

Кларитромицин съдържа захароза и натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 2,4 g захароза на 5 ml готова за употреба суспензия. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

Пациентите с редки наследствени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Употребата на посочените по-долу лекарства е строго противопоказана поради възможността за възникване на сериозни ефекти на лекарствено взаимодействие:

Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин

При пациенти, приемащи едновременно цизаприд и кларитромицин, има съобщения за повишени нива на цизаприд. Това може да предизвика удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, в т.ч. камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointes. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Има съобщения, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, което води до повишени нива на терфенадин и в някои случаи е било свързано със сърдечни аритмии, като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointes (вж. точка 4.3). В едно проучване, проведено с 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до 2-3 пъти увеличение на нивото на кисел метаболит от терфенадин в серума и до удължен QT-интервал, което не е предизвикало никакъв забележим клиничен ефект. Подобни ефекти са наблюдавани при едновременното приложение на кларитромицин с астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Съобщения от постмаркетинговия период показват, че едновременното приложение на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготаминова токсичност, която се характеризира с вазоспазми и исхемия на крайниците и други тъкани, включително и централната нервна система. Противопоказана е едновременната употреба на кларитромицин и тези лекарствени продукти (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 противопоказно (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG –CoA редуктазата

Противопоказана е едновременната употреба на кларитромицин и ловастатин или симвастатин (вж. точки 4.3). Тъй като тези статини се метаболизират екстензивно от CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от развитие на миопатия, в т.ч. рабдомиолиза. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и тези статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. Ако не може да се избегне лечението с кларитромицин, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекъсната по време на курса на лечение.

Предписването на кларитромицин заедно със статини трябва да се прави с повишено внимание. Когато не може да се избегне едновременното приложение на кларитромицин и статини се препоръчва предписване на най-ниската разрешена доза от статина. Може да се обмисли употреба на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A4 (напр. флувастатин). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.

Едновременното приложение на кларитромицин с ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишени трансаминази (вж. точка 4.3).

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарствата, които индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до понижаване на кларитромицин под терапевтичното ниво и оттам до намалена ефикасност. Освен това, може да е необходимо мониториране на нивата на индуктора на



CYP3A4 в плазмата, които могат да бъдат повишени поради потискането на CYP3A от страна на кларитромицин (вж. също информацията за съответния приложен индуктор на CYP3A4). Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишение на нивото на рифабутин и понижение на нивото на кларитромицин в серума, както и повишение на риска за развитие на увеит.

За следните активни вещества е известно или се предполага, че влияят на концентрацията на кларитромицин, циркулираща в кръвообращението. Може да се наложи корекция на дозата на кларитромицин или обмисляне на възможността за друго лечение.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Силните индуктори на метаболитната система цитохром P450 като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да ускорят метаболизма на кларитромицин и по този начин да намалят плазмените му нива, като същевременно увеличават тези на 14-ОН-кларитромицин, метаболит, който е също микробиологично активен. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, очакваният терапевтичен ефект може да бъде влошен при едновременно приложение на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин се понижава от етравирин. Концентрацията на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин обаче се повишава. Тъй като 14-ОН-кларитромицин има понижено действие срещу *Mycobacterium avium complex* (MAC), може да се промени общото действие срещу този патоген. Поради това трябва да се обмислят 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 води до увеличаване на средното равновесно състояние на кларитромицин (C_{min}) и площта под кривата (AUC) със съответно 33% и 18%. Стационарните равновесни концентрации на 14-ОН-кларитромицин не са били значително повлияни от едновременно приложение с флуконазол. Не се налага корекция на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване е показало, че едновременното приложение на ритонавир 200 mg на всеки осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до изявено потискане на метаболизма на кларитромицин. C_{max} на кларитромицин се е повишила с 31%, C_{min} се е повишила с 182%, а AUC – със 77% при едновременно приложение с ритонавир. Установено е по същество пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец за кларитромицин, не би трябвало да е необходимо намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане обаче трябва да се имат предвид следните корекции на дозата: При пациенти с креатининов клирънс (CL_{CR}) 30 до 60 ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде понижена с 75%. Дози кларитромицин над 1 mg дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир.

Подобно коригиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция, когато ритонавир се използва като средство за подобряване на фармакокинетиката заедно с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. точка „Двупосочни лекарствени взаимодействия” по-долу).

Ефекти на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че потиска CYP3A, и лекарства, които се метаболизират основно с помощта на CYP3A, може да доведе до повишаване



концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи терапевтичния ефект и нежеланите реакции на едновременно лекарствени продукти.

Употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти, приемащи CYP3A субстрати атемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин поради риск от удължаване на QT интервала и сърдечна аритмия, включително вентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибрилация и *torsades de pointes* (вижте точки 4.3 и 4.4). Употребата на кларитромицин е също противопоказана с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, HMG CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи основно от CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (вижте точка 4.3).

Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на ензима 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 и, при възможност, редовно наблюдение на серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират предимно от CYP3A при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин.

Лекарства или класове, за които е известно или се подозира, че се метаболизират от същите CYP3A изоензими включват (но изброяването не е изчерпателно): алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, триазолам и винбластин. Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от системата цитохром P450 са фенитоин, теофилин и валпроат.

Кортикостероиди

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

Антиаритмици

Има съобщения от постмаркетинговия период за *torsades de pointes* при едновременно приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. По време на едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарства е необходимо мониториране на електрокардиограмите за удължаване на QT-интервала. Необходимо е проследяване на нивата на хинидин и дизопирамид в серума по време на лечението с кларитромицин.

През постмаркетинговия период са съобщавани случаи на хипогликемия при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Поради това е необходимо проследяване на нивата на кръвна захар по време на едновременното лечение с кларитромицин и дизопирамид.

Циклоспорин, такролимус и сиролimus

Едновременната употреба на пероралния кларитромицин и циклоспорин или такролимус води до повече от двукратно увеличение на нивата на C_{min} на циклоспорин и такролимус. Подобни ефекти се очакват при сиролimus. При започване на лечение с кларитромицин при пациенти, приемащи някой от тези имunosупресивни лекарства, плазмените нива на циклоспорин, такролимус или сиролimus трябва да бъдат стриктно наблюдавани и при нужда, дозата им да се намали. При прекратяване приема на кларитромицин при тези пациенти плазмените нива на циклоспорин, такролимус или сиролimus трябва да бъдат също наблюдавани в случай на нужда за корекция на дозата.

Перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан)



Употребата на кларитромицин при пациенти на лечение с варфарин може да доведе до засилване на ефекта на варфарин. Трябва да се наблюдава стриктно протромбиновото време (вж. точка 4.4 и 4.8).

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати за ефлуксния транспортер P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 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).

Перорални хипогликемични лекарства/ Инсулин

При употреба на определени хипогликемични лекарства, като натеглинид и репаглинид, може да се получи потискане на CYP3A ензима от страна на кларитромицин и едновременното им приложение може да причини хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвната захар.

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 със съответно 30%, 89% и 34%), при едновременно прилагане на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на стомашното pH е била 5,2 при самостоятелен прием на омепразол и 5,7 при едновременно приложение на омепразол и 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 фосфодиестеразни инхибитор. При едновременно приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване на дозата на първите.

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 перорално прилаган кларитромицин. Може да е необходимо понижаване на дозата.

Толтеродин

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

Триазолобензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

При едновременен прием на кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно) с мидазолам, AUC на мидазолам се е увеличила 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам и 7 пъти след перорално приложение. Едновременният прием на мидазолам перорално и кларитромицин трябва да се избягва. Ако мидазолам се приложи интравенозно заедно с кларитромицин, пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, за да може дозата да бъде коригирана. 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 необходими при другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, в т.ч. триазолам, но също и алпразолам. Не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин при прием на бензодиазепини, чието елиминиране не зависи от CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам)

Има съобщения от постмаркетинговия период за лекарствени взаимодействия и ефекти от страна на Централната нервна система (ЦНС) (напр. сънливост и обърканост) при едновременно приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се наблюдение на пациентите с повишени фармакологични ефекти от страна на ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Аминогликозиди

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин и други ототоксични лекарства, по-специално аминогликозиди (вж. точка 4.4).

Колхицин

Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и дигоксин инхибирането на Pgp от страна на кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. През постмаркетинговия период са съобщавани също случаи на повишение на серумните концентрации на дигоксин при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци на дигоксинова интоксикация, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти, приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Едновременната перорална употреба на кларитромицин и зидовудин при възрастни пациенти, инфектирани с HIV, може да доведе до понижение на стационарните концентрации на зидовудин. Тъй като изглежда, че кларитромицин влияе на абсорбцията на едновременно приет зидовудин, това взаимодействие може в голяма степен да бъде избегнато чрез редуване на дозите кларитромицин и зидовудин и прилагането им през интервал от 4 часа. Изглежда, че такова взаимодействие не възниква при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV, които приемат кларитромицин суспензия заедно със зидовудин или дидеоксиинозин. Не се очаква такова взаимодействие при приложение на кларитромицин под формата на интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Има спонтанни и публикувани съобщения за взаимодействия на CYP3A инхибитори, включително кларитромицин, с лекарства, за които не се е считало, че се метаболизират от CYP3A (например фенитоин и валпроат). Препоръчително е да се определят серумните нива на тези лекарства при едновременно приложение с кларитромицин. Има съобщения за повишаване на серумните нива.

Двупосочни лекарствени взаимодействия

Атазанавир



Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има данни за двустранно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение на експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение на AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс от 30 до 60 mL/min) дозата на кларитромицин трябва да бъде понижена 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

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риска от възникване на хипотония. Концентрациите в плазмата на кларитромицин, както и на блокерите на калциевите канали могат да се повишат вследствие на взаимодействието. При пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил, са наблюдавани хипотония, брадиаритмии и лактатна ацидоза.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A и има данни за 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 има данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности на AUC и C_{max} при равновесни концентрации, които са били 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелно приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били около 40% по-високи от тези при самостоятелно приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време при проучвания по отношение на дозата/лекарствената форма. 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 на проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелно приложение на саквинавир може да не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение с ритонавир трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин.

Хидроксихлорохин и хлорохин:

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не е установена безопасността на кларитромицин при употреба по време на бременност. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания върху животни и опит при хора, не може да се изключи възможността за неблагоприятни ефекти върху ембрионалното развитие. Някои обсервационни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и



втория триместър, съобщават за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с липсата на употреба на антибиотици или други антибиотици през същия период. Наличните епидемиологични проучвания за риска от големи вродени малформации при използване на макролиди, включително кларитромицин по време на бременност, дават противоречиви резултати. Поради това не се препоръчва употреба по време на бременност без внимателна преценка на ползата спрямо риска.

Кърмене

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. Поради това могат да се появят диария и гъбична инфекция на мукозните мембрани при кърмачета, което да наложи прекратяване на кърменето. Трябва да се има предвид възможността от изостряне на чувствителността. Ползата от лечението на майката трябва да се оцени спрямо потенциалния риск за новороденото.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на кларитромицин върху фертилитетат 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 данни за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможността за поява на замаяност, световъртеж, объркване и дезориентация, които могат да възникнат при прием на лекарството, трябва да се има предвид преди пациентите да шофират или използват машини. Способността на пациентите да шофират и да работят с машини може да бъде повлияна от зрителни нарушения и замъглено зрение (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с употребата на кларитромицин от възрастни и педиатрични пациенти, са коремна болка, диария, гадене, повръщане и промени във вкусовите усещания. Обикновено тези нежелани реакции са леки и отговарят на известния профил на безопасност на макролидните антибиотици (вж. подточка „б” от точка 4.8).

При клинични изпитвания не е имало значима разлика в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции между групите от пациенти със или без съществуваща микробактериална инфекция.

б. Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица по-долу са посочени нежеланите реакции, които са съобщени в клинични изпитвания и през периода след пускане в продажба при употреба на всички форми на кларитромицин (гранули за перорална суспензия, филмирани таблетки и таблетки с удължено освобождаване).

Реакциите, за които се счита, че са поне потенциално свързани с кларитромицин, са посочени по системо-органен клас и честота, с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (нежелани реакции от периода след пускане в продажба, от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на низходяща тежест, когато тежестта може да бъде оценена.

Инфекции и инфестации

Нечести: Целулит¹, кандидоза, гастроентерит², инфекция³, вагинална инфекция



С неизвестна честота*: Псевдомембранозен колит, еризипел,

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения, неутропения⁴, тромбоцитемия³, еозинофилия⁴

С неизвестна честота*: Агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: Анафилактоидна реакция¹, свръхчувствителност

С неизвестна честота*: Анафилактична реакция, ангиоедем

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, намален апетит

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност, нервност³

С неизвестна честота*: психотични разстройства, обърканост⁵, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания

Нарушения на нервната система

Чести: Дисгеузия, главоболие

Нечести: Загуба на съзнание¹, дискинезия¹, замайване, сънливост^{5*}, тремор

С неизвестна честота*: Конвулсии, агезия, паросмия, аносмия, парестезия

Зрителни нарушения

С неизвестна честота: Зрителни нарушения, замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж, влошаване на слуха, тинитус

С неизвестна честота*: Глухота

Сърдечни нарушения

Нечести: Сърдечен арест¹, предсърдно мъждене¹, удължение на QT интервала на електрокардиограма*, екстрасистоли¹, палпитации

С неизвестна честота*: Torsades de Pointes, камерна тахикардия, камерни фибрилации

Съдови нарушения

Чести: Вазодилатация¹

С неизвестна честота*: Кръвоизлив[#]

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Нечести: Астма¹, епистаксис², белодробна емболия¹

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, гадене, диспепсия, повръщане, болка в корема

Нечести: Езофагит¹, болест на гастроэзофагеалния рефлукс², гастрит, глосит, подуване на корема⁴, стоматит, констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция, прокталгия

С неизвестна честота*: Остър панкреатит, промяна в цвета на езика, промяна в цвета на зъбите

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Отклонения в резултатите от изследвания на чернодробната функция

Нечести: Холестаза⁴, хепатит⁴, повишено ниво на аланин-аминотрансфераза, повишено ниво на аспартат аминотрансфераза, повишено ниво на гамаглутамилтрансферазата⁴

С неизвестна честота*: Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Чести: Обрив, хиперхидроза

Нечести: Булозен дерматит¹, пруритус (сърбеж), уртикария, макуло-папуларен обрив³

С неизвестна честота*: тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне,

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми³, мускулно-скелетна скованост¹, миалгия²

С неизвестна честота*: Рабдомиолиза^{2,6}, миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Повишен креатинин в кръвта¹, повишена урея в кръвта¹

С неизвестна честота*: Интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Флебит на мястото на инжектиране¹

Чести: Болка на мястото на инжектиране¹, възпаление на мястото на инжектиране¹

Нечести: Неразположение⁴, пирексия³, астения, болка в гърдите⁴, втрисане⁴, умора⁴

Изследвания

Нечести: Нарушено отношение албумин/глобулин¹, повишена алкална фосфатаза в кръвта⁴, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта⁴

С неизвестна честота*: Повишено международно нормализирано съотношение[#], удължено протромбиново време[#], патологичен цвят на урината

¹ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за формата прах за разтвор за инжекции

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

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

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

^{5,6} вижте Описание на определени нежелани реакции

*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 пациентолечение на кларитромицин.

6. Описание на определени нежелани реакции

В някои от случаите със съобщения за рабдомиолиза кларитромицин е прилаган заедно със статини, фибрати, колхицин или алопуринол (вж. точки 4.3 и 4.4).

Има съобщения от постмаркетинговия период за лекарствени взаимодействия и реакции от страна на централната нервна система (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременна употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите за повишени фармакологични ефекти от страна на ЦНС (вж. точка 4.5).

Специални групи пациенти: Нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. подточка „д”)

2. Педиатрична популация

Проведени са клинични изпитвания с кларитромицин педиатрична суспензия при деца на възраст от 6 месеца до 12 години. Следователно, деца на възраст под 12 години трябва да използват кларитромицин суспензия за деца.



Очаква се честотата, видът и степента на тежест на нежеланите реакции при деца да бъдат както при възрастни пациенти.

д. Други специални групи пациенти

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти, страдащи от СПИН, или други имунокомпрометирани пациенти, лекувани продължително време с високи дози кларитромицин за лечение на микобактериални инфекции, често е било трудно да се разграничат нежелани реакции, потенциално свързани с приложението на кларитромицин, от признаците на подлежащото заболяване, причинено от Човешки имунодефицитен вирус (HIV) или някое текущо заболяване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни пациенти, лекувани с общи дневни дози от 1 000 mg и 2 000 mg кларитромицин, са: гадене, повръщане, промяна на вкусовите усещания, болка в корема, диария, обрив, метеоризъм, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишени стойности на серумна глутамат оксалацетат трансaminaза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансaminaза (SGPT). Други нежелани реакции с по-малка честота са: диспнея, безсъние и сухота в устата. Честотата на нежеланите реакции е била съпоставима с тази при пациенти, лекувани с 1 000 mg и 2 000 mg, но като цяло са били 3-4 пъти по-чести при пациентите, приемали обща дневна доза от 4 000 mg кларитромицин.

При тези имунокомпрометирани пациенти лабораторните резултати са оценявани чрез анализ на тези стойности извън границите на сериозните отклонения (т.е. крайно високи и крайно ниски граници) за съответното изследване. Въз основа на тези критерии около 2 до 3% от пациентите, приемали 1 000 mg или 2 000 mg кларитромицин дневно, са имали сериозно абнормно повишение на стойностите на SGOT и SGPT, и абнормно нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. При по-малък процент от пациентите в тези две дозови групи също са наблюдавани повишени нива на урея азот в кръвта. При пациенти, приемали 4 000 mg дневно, е наблюдавано леко повишение в честотата на абнормни стойности за всички параметри без бели кръвни клетки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация:

Съобщенията показват, че при поглъщане на големи количества от кларитромицин може да се очакват стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, погълнал 8 грама кларитромицин, е наблюдавана промяна в психичното състояние, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Лечение при интоксикация:

Няма специфичен антидот при предозиране. Подобно на другите макролиди, серумните нива на кларитромицин не могат да бъдат намалени с хемодиализа или перитонеална диализа.

Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането, трябва да се лекуват чрез своевременно отстраняване на неабсорбираното количество от лекарството и прилагане на симптоматични мерки. Тежки, остри алергични реакции могат да бъдат наблюдавани много рядко, напр. анафилактичен шок.



Лечението с кларитромицин трябва да бъде преустановено още при забелязване на първия признак за реакция на свръхчувствителност и незабавно да се предприемат необходимите мерки.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, Макролиди. АТС код J01FA09.

Механизъм на действие:

Кларитромицин е полусинтетичен дериват на еритромицин и упражнява антибактериалното си действие като се свързва с 50s рибозомната подединица на чувствителните бактерии и потиска белтъчния синтез. Той има висока активност срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималната инхибиторна концентрация (МИК) на кларитромицин като цяло е два пъти по-ниска от МИК на еритромицин.

14-хидрокс метаболитът на кларитромицин също има противомикробно действие. МИК на този метаболит по принцип е равна или два пъти по-висока от МИК на изходното съединение, освен при *H influenzae*, където 14-хидрокс метаболитът е два пъти по-активен от изходното съединение.

Връзка ФК/ФД

Кларитромицин е разпределя в голяма степен в тъканите и флуидите на организма. Поради високата степен на проникване в тъканите, вътреклетъчните концентрации са по-високи от серумните. Най-важните фармакодинамични параметри за предвиждане на макролидната активност не са окончателно установени. Времето над МИК (Т/МИК) може да корелира най-добре с ефикасността на кларитромицин, но тъй като концентрациите на кларитромицин в тъканите на дихателните пътища и флуидите в епителната покривка превишават концентрациите в плазмата, предвиждането на точния отговор при инфекции на дихателните пътища на базата на параметри от плазмените концентрации може да не е успешно.

Механизъм на резистентност:

Механизмите на резистентност срещу макролидните антибиотици включват промяна на мишената за антибиотика или се дължат на модификация и/или активен ефлукс на антибиотика. Развитието на резистентност може да се медуира чрез хромозоми или плазмиди, да бъде индуцирано или да е структурно присъщо. Бактериите, резистентни към макролиди, произвеждат ензими, които водят до метилиране на адениновия остатък на рибозомната РНК и впоследствие до инхибиране на свързването на антибиотика към рибозомата.

Микроорганизмите, резистентни към макролиди, като цяло има кръстосана резистентност към линкозамидите и стрептограмин В, която се основава на метилирането на рибозомното свързващо място. Кларитромицин се нарежда също сред силните индуктори на този ензим. Освен това макролидите имат бактериостатично действие чрез инхибиране на пептидилтрансферазата на рибозомите.

Пълна кръстосана резистентност съществува при кларитромицин, еритромицин и азитромицин. Стафилококите, резистентни към метицилин и оксацилин (MRSA), и *Streptococcus pneumoniae*, резистентни към пеницилин, проявяват резистентност към всички съществуващи към момента бета-лактамни антибиотици и макролиди, като кларитромицин.

Гранични стойности

Следните граници, разграничаващи чувствителни от резистентни микроорганизми по отношение на кларитромицин, са определени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2):

	Гранични стойности за кларитромицин,
--	---



Микроорганизъм	свързани с определен вид ^{Б,В}	
	Чувствителен ≤ (mg/L)	Резистентен > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^Д	0,25	0,5
Други стрептококи	НД	НД
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Анаеробни грам-положителни микроорганизми (в изключение на <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Анаеробни грам-отрицателни микроорганизми	-	-
Гранични стойности, които не са свързани с определен вид ^А	НД	НД

А. Границите, които не са свързани с щамове, са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамичните данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, които не са посочени в таблицата или в бележките под нея. Въпреки това, данните от фармакодинамиката за изчисляване на граничните стойности за макролидите, линкозамините и стрептограмините не са достатъчно убедителни и поради това се считат за «НД».

Б. Еритромицин може да се използва за определяне чувствителността на изброените бактерии спрямо другите макролиди – азитромицин, кларитромицин и рокситромицин.

В. Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori* (МИК ≤ 0,25 mg/l за естествени изолати).

Г. Връзката между МИК на макролидите при *H. influenzae* и клиничния изход е слаба. Поради това, граничните стойности за макролидите и свързаните с тях антибиотици определят първичния тип на *H. influenzae* като такъв с умерена чувствителност.

“НД” показва, че няма достатъчно доказателства, че въпросният вид е добра мишена за лечение с това лекарство.

Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori*; минималната инхибираща концентрация (МИК) е ≤ 0,25 µg/ml, която е определена като границата за чувствителност от Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира според географския район и през определено време при избрани видове, и е желателно да има информация относно местната резистентност, особено при лечението на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертно становище, в случай че честотата на локална резистентност е такава, че приложението на даден средство поне при няколко вида инфекции е поставено под въпрос.

Патогени, при които резистентността може да е проблем: честотата на резистентност е равна или е по-висока от 10% в поне една държава от Европейския съюз.

Обикновено чувствителни видове

Аеробни грам-положителни микроорганизми
Corynebacterium diphtheriae



<i>Streptococcus</i> от група F Аеробни грам-отрицателни микроорганизми <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Анаероби <i>Clostridium</i> spp., с изключение на <i>C. difficile</i> Други микроорганизми <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophilapsitacci</i> <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни грам-положителни микроорганизми <i>Enterococcus</i> spp. + <i>Staphylococcus aureus</i> (чувствителни към метицилин и резистентни към метицилин +) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus</i> от група A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>* + Аеробни грам-отрицателни микроорганизми <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Helicobacter pylori</i> Анаероби <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Организми с присъща резистентност
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Анаероби <i>Fusobacterium</i> spp. Други микроорганизми <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

≥ 10% резистентност в най-малко една държава от Европейския съюз.

* Видове, спрямо които е установена ефикасност при клинични изпитвания (при чувствителност).

+ Показва видовете, за които е наблюдавана висока степен на резистентност (т.е. над 50%) в една или повече области/страни/региони в Европейския съюз.

§ Граничните стойности за макролидите и свързаните с тях антибиотици, определят първичния тип на *H. influenzae* като такъв с умерена чувствителност

Друга информация

Степента на чувствителност и резистентност на *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus* spp. към кларитромицин може да бъде предвидена чрез провеждане на тестове с еритромицин. По-голямата част от наличния клиничен опит от контролирани, рандомизирани клинични изпитвания показва, че при приложение на кларитромицин 500 mg два пъти дневно, в комбинация с друг антибиотик, като амоксицилин или метронидазол и например метразол



(прилаган в разрешените дози) в продължение на 7 дни се постига ерадикация на > 80% *H. pylori* при пациенти с гастродуоденални язви. Според очакванията, значително по-ниски нива на ерадикация са наблюдавани при пациенти с изолати на *H. pylori*, устойчиви на метронидазол, налични при изходното ниво. Поради това, трябва да се вземе предвид информацията за местната резистентност и локалните терапевтични насоки при избора на подходящата комбинирана схема за ерадикация на *H. pylori*. Освен това, при пациенти с персистираща инфекция трябва да се има предвид възможността за развитие на вторична резистентност (при пациенти с първично чувствителни микроорганизми) към противомикробни средства при избора на нова терапевтична схема.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Кларитромицин се абсорбира добре и бързо в стомашно-чревния тракт – предимно в тънките черва, но преминава екстензивен метаболизъм на първо преминаване след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на доза от 250 mg кларитромицин е приблизително 50%. Бионаличността на суспензията е идентична или малко по-висока от тази на таблетките. Фармакокинетичният профил на суспензията при деца отговаря на профила на суспензията при възрастни. Храната леко забавя абсорбцията, но не повлиява степента на бионаличност. Следователно кларитромицин може да се прилага без значение от времето на хранене. Поради химическия си строеж (6-O-Methylerythromycin) кларитромицин е значително устойчив на разлагане от стомашния сок. Максимални плазмени концентрации от 1-2 µg/mL кларитромицин се наблюдават при възрастни след перорална доза от 250 mg два пъти дневно. След приложение на 500 mg кларитромицин два пъти дневно максималната плазмена концентрация е била 2,8 µg/mL. При деца следните средни равновесни параметри са наблюдавани след деветата доза при доза на кларитромицин от 7,5 mg/kg два пъти дневно: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.час/ml и T_{max} 2,8 часа. Съответните средни стойности на метаболита 14-ОН са били съответно: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.час/ml и 2,7 часа.

След прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно микробиологично активният 14-хидрокс метаболит достига максимална плазмена концентрация от 0,6 µg/mL. Равновесни концентрации се достигат след двудневно приложение.

Разпределение:

Кларитромицин се разпределя добре в различни част на цялото тяло с приблизителен обем на разпределение от 200-400 l. Кларитромицин достига концентрации в някои тъкани, няколкократно по-високи от нивата на активното вещество в кръвообращението. Високи нива се откриват както в тонзилите, така и в белите дробове. Кларитромицин също така преминава през стомашната лигавица.

Кларитромицин е приблизително 70% свързан с плазмените протеини в терапевтични нива.

Биотрансформация и елиминиране:

Кларитромицин бързо и екстензивно се метаболизира в черния дроб. Метаболизмът протича в черния дроб и включва системата на цитохрома P450. Описани са три метаболита: N-деметил кларитромицин, декладинозил кларитромицин и 14-хидрокс кларитромицин.

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна поради насищане на чернодробния метаболизъм във високи дози. Времето на полуелиминиране нараства от 2-4 часа след прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно до 5 часа след прилагане на 500 mg кларитромицин два пъти дневно. Времето на полуживот на активния 14-хидрокс метаболит варира от 5 до 6 часа след прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно, на всеки 12 часа.

Около 20-40% от приложеното количество кларитромицин се откриват като непроменено активно вещество в урината. Тази пропорция нараства с увеличаване на дозата. Допълнително между 10 и 15% се екскретира в урината като 14-хидрокс метаболит. Останалото количество се



екскретира с фецеса. Бъбречната недостатъчност увеличава нивото на кларитромицин в плазмата, ако дозата не бъде намалена.

Общият плазмен клирънс е изчислен на приблизително 700 ml/min (11,7 ml/s), като бъбречният клирънс е около 170 ml/min (2,8 ml/s).

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане. Намалената бъбречна функция води до увеличени плазмени нива на кларитромицин и активния му метаболит.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В 4-седмични проучвания при животни е установено, че токсичността на кларитромицин е свързана с дозата и с продължителността на лечението. При всички животински видове първите признаци за токсичност са наблюдавани в черния дроб, където са установени увреждания в рамките на 14 дни при кучета и маймуни. Системните нива на експозиция, свързани с тази токсичност, не са напълно изяснени, но токсичните дози (300 mg/kg/ден) категорично са били по-високи от терапевтичните дози, препоръчвани при хора. Други засегнати тъкани са стомахът, тимусът и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. При дози, близки до терапевтичните, са наблюдавани инфекции на конюнктивита и лакримация само при кучета. При дози от 400mg/kg/ден някои кучета са развили опакитет и/или оток на корнеята.

При проучвания *in vitro* и *in vivo* кларитромицин не е показал генотоксичен потенциал.

При проучвания на репродуктивната токсичност е установено, че прилагането на дози от кларитромицин 2 пъти над клиничните дози при зайци (интравенозно) и 10 пъти на клиничните дози при маймуни (перорално) води до повишена честота на спонтанни аборти. Тези дози са били свързани с токсичност при майката. Като цяло, при проучвания със зайци, не са установени ембриотоксичност или тератогенност. Сърдечно-съдови увреждания, обаче, са наблюдавани в две проучвания при плъхове, на които са прилагани дози от 150 mg/kg/ден. При прилагане на дози 70 пъти над клиничната доза при мишки са наблюдавани случаи на разцепено небце с варираща честота (3-30%).

Наличие на кларитромицин е установено в млякото на кърмещи животни.

При мишки и плъхове на възраст 3 дни стойностите на LD₅₀ са приблизително наполовина на стойностите при възрастни животни. При младите животни профилът на токсичността е бил сходен с този при зрели животни, въпреки че в някои проучвания е съобщено за повишена нефротоксичност при новородени плъхове. Освен това, при млади животни е установено леко понижаване на стойностите на еритроцитите, тромбоцитите и левкоцитите.

Не са провеждани изследвания на канцерогенния потенциал на кларитромицин.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полоксамер 188
Повидон К 30 (E1201)
Хипромелоза (E464)
Макрогол 6000
Титанов диоксид (E171)
Метакрилова киселина – етил акрилат съполимер (1:1)
Триетилов цитрат (E1505)
Глицеролов моностеарат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза



Малтодекстрин

Калиев сорбат (E202)

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Ксантанова гума (E415)

Плодови аромати (натурални и изкуствени овкусители, включително малтодекстрин, модифицирано нишесте, натрий и малтол).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне – 14 дни.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

След разтваряне: да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки от HDPE от 60 ml, 120 ml и 240 ml, със запушалка, защитена от деца, с винт от PP, мерителна спринцовка за перорални форми от PE/PP (5 ml) с деления за 2,5 ml, 3,75 ml и 5,0 ml, и мерителна лъжичка от PE/PP с деления за 1,25 ml, 2,5 ml и 5,0 ml.

Видове опаковки :

Лекоклар 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

1 бутилка съдържа 34,1 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 50 ml суспензия (необходимо количество вода: 29,5 ml) или

41,0 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 60 ml суспензия (необходимо количество вода: 35,4 ml) или

54,6 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 80 ml суспензия (необходимо количество вода: 47,2 ml) или

68,3 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 100 ml суспензия (необходимо количество вода: 59,0 ml).

81,9 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 120 ml суспензия (необходимо количество вода: 70,8 ml).

Лекоклар 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

1 бутилка съдържа 34,1 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 50 ml суспензия (необходимо количество вода: 28,5 ml) или

41,0 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 60 ml суспензия (необходимо количество вода: 34,2 ml) или

54,6 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 80 ml суспензия (необходимо количество вода: 45,6 ml) или

68,3 g гранули за перорална суспензия за приготвяне на 100 ml суспензия (необходимо количество вода: 57,0 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



В бутилката се налива две трети от необходимото количество вода, след което се разклаща енергично, долива се останалото количество вода до маркировката и отново се разклаща. Бутилката трябва да се разклаща енергично преди всяка употреба.

След разтварянето във вода лекарственият продукт се превръща в бяла до светлокафява суспензия.

Ако дозата се прилага със спринцовката за перорални форми, трябва да се постави адапторът в отвора на бутилката.

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana
Словения

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекоклар 125 mg/5 ml: Рег. № 20120092
Лекоклар 250 mg/5 ml: Рег. № 20120093

9 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09.02.2012
Дата на последно подновяване: 27.09.2018

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2024

