

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110353
Разрешение №	63432
BG/MA/MP	01-09-2023
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацар XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Klacar XL 500 mg prolonged - release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа кларитромицин цитрат (clarithromycin citrate), еквивалентен на 500 mg кларитромицин (clarithromycin).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка Клацар XL съдържа 239 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Жълти, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клацар XL таблетки с удължено освобождаване е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, като:

- инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестовете за чувствителност);
- инфекции на горните дихателни пътища (напр. синусит, фарингит);
- инфекции на кожата и меките тъкани (напр. фоликулит, целулит и еризипел) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестовете за чувствителност);
- лечение на одонтогенни инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната препоръчвана доза Клацар XL таблетки с удължено освобождаване при възрастни и деца на и над 12 годишна възраст е една таблетка дневно, приета с храна.

При по-тежки инфекции, дозата може да се повиши до 1 000 mg веднъж дневно (2 x 500 mg). Обичайната продължителност на лечението е 5 до 14 дни, с изключение на пневмонии, придобити в обществото и синусит, които изискват терапия от 6 до 14 дни.

Одонтогенни инфекции

При лечение на одонтогенни инфекции, обичайната доза Клацар XL таблетки с удължено освобождаване е 500 mg веднъж дневно за 5 дни.



Таблетките Клацар XL с удължено освобождаване не трябва да се чупят или дъвчат.

Бъбречно увреждане

Клацар XL таблетки с удължено освобождаване не трябва да се прилага при пациенти със значително бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), тъй като подходящо намаление на дозата не е възможно при прилагането на този лекарствен продукт. При тези пациенти може да се приложи Клацар таблетки с незабавно освобождаване (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min) трябва да се прилага 50% намаление на дозата, което представлява максимална доза от една таблетка Клацар XL с удължено освобождаване на ден.

Педиатрична популация

Употребата на Клацар XL таблетки с удължено освобождаване не е проучвана при деца под 12-годишна възраст.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1);
- Едновременното приложение на кларитромицин с някое от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5);
- Едновременно приложение на кларитромицин с тикагрелор и ранолазин;
- Едновременно приложение на кларитромицин и ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вж. точка 4.5);
- Едновременно приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5);
- кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT (вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5);
- кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT интервала);
- кларитромицин не трябва да се прилага 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 и симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5);
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори кларитромицин не трябва да се употребява едновременно с колхицин (вж. точка 4.4 и 4.5);
- Тъй като дозата от 500 mg дневно не може да бъде намалена, приложението на кларитромицин таблетки с удължено освобождаване е противопоказано при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min. Всички други лекарствени форми могат да бъдат използвани при тази група пациенти;
- Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид 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 предварителна внимателна преценка на съотношението полза/риск, особено през първия триместър на бременността.

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

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

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 обратима. В някои случаи е докладвана чернодробна недостатъчност с фатален изход и обикновено е свързана със сериозни придружаващи заболявания и/или съпътстващи лекарствени средства. Пациентите трябва да прекъснат незабавно приема на кларитромицин ако се развият признаци и симптоми на хепатит, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж, или напрегнат корем.

При почти всички антибиотици, включително макролиди са били докладвани случаи на псевдомембранозен колит, който може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. *Clostridium difficile* - свързана диария (CDAD) е съобщавана при приложението на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително кларитромицин и може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални лекарствени продукти нарушава нормалната флора на дебелото черво, което може да доведе до свръхрастеж на *Clostridium difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложението на антибиотици. Необходимо е внимателно снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти.

Кларитромицин се отделя главно през черния дроб. Поради това при пациенти с увредена чернодробна функция, предписването на този антибиотик трябва да става внимателно. Повишено внимание е необходимо и когато кларитромицин се предписва на 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 старческа възраст, като някои от пациентите са били с бъбречна недостатъчност. Докладвани са смъртни случаи при някои от тези пациенти (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин с колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Повишено внимание се препоръчва при едновременно прилагане на кларитромицин и триазолобензодиазепини, като триазолам и интравенозен или оромуктозен мидазолам (вж. точка 4.5).

Сърдечносъдови събития

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

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



- Пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия;
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, които са свързани с удължаване на QT интервала, различни от тези, които са противопоказни.

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

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

Кожни и меко-тъканни инфекции с лека до умерена тежест

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 не могат да бъдат използвани бета-лактамни антибиотици (напр. алергия), други антибиотици като клиндамицин може да бъдат лекарство на първ 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, при които не може да се използва пеницилиново лечение.

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

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

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

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

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

Едновременното приемане на кларитромицин с перорални хипогликемични лекарства (като сулфанилурея) и/или с инсулин може да доведе до значима хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозните нива.



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.

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Цизаприд, домперидон, 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, включително камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Докладвано е, че макролидите повлияват метаболизма на терфенадин, което води до повишаване на плазмените му нива и се свързва със сърдечни аритмии, като удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация и камерно мъждене и *torsades de pointes*. (вж. точка 4.3).

В клинично изпитване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело от двукратно до трикратно повишаване на серумните нива на киселия метаболит на терфенадин и до удължаване на QT интервала, който не е довел до каквито и да е клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при 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 ерготаминова 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).

Перорален мидазолам

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременното 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 и тези статини.



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

Необходимо е повишено внимание при назначаването на кларитромицин със статини. В случай, когато едновременната употреба на кларитромицин със статини не може да се избегне, се препоръчва да бъде изписана 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.

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

Ефекти 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, водещи 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 продуктова информация за приложение на CYP3A4 инхибитори). Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин може да доведе до повишаване на серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на кларитромицин, едновременно с повишен риск от 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, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром P 450 системата, като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, могат да засилят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, повишавайки тези на 14(R)-хидрокси-кларитромицин (14-ОН-кларитромицин), който също е микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и на 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде нарушен 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 това лекарство при 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 прилагане 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%, минималната концентрация ($C_{\min}$) се повишава със 182% и площта под кривата (AUC) – със 77% при едновременното му приемане с 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 едновременно с ритонавир.

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

Ефекти на кларитромицин върху други лекарства

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 терапевтичното действие, така и нежеланите ефекти на едновременно прилаганото с кларитромицин лекарство.

Употребата на кларитромицин е противопоказна при пациенти, получаващи субстрати на CYP3A астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин, поради риск от удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включващи камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин също е противопоказана с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, инхибитори на HMG CoA редуктаза, метаболизиращи основно от CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолозин (вж. точка 4.3).

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

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащият перорален антикоагулант дабигатран е субстрат 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).

Необходимо е внимание когато кларитромицин се прилага едновременно с други лекарства, за които се знае, че са субстрати на ензим CYP3A, особено ако субстрата на CYP3A има тесни терапевтични граници (напр. карбамазепин) и/или субстрата се метаболизира екстензивно от този ензим. Може да се обмисли корекция на дозата, и когато е възможно, да се проследяват внимателно серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A, при пациенти, които получават едновременно кларитромицин. Лекарства или лекарствени класове, за които се знае или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим включват (но този списък не е изчерпателен) алпразолам, карбамазепин, циклостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, тиазолам и винбластин.



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

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 едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид. Следователно трябва да се мониторира нивата на кръвната захар при едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

При някои хипогликемични лекарства, като натеглинид и репаглинид, може да се включи инхибиция на CYP3A ензимите от кларитромицин и това да причини хипогликемия при едновременно приемане.

Препоръчва се внимателно проследяване нивата на глюкозата.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни лица. Равновесните плазмени концентрации на омепразол се увеличават (C_{max} , AUC₀₋₂₄ и $t_{1/2}$ се увеличават съответно с 30%, 89% и 34%) при едновременно прилагане на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на pH е била 5,2, когато омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5,7 когато омепразол е прилаган в комбинация 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 прилагане на кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил и варденафил, обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. При едновременното приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване 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 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 на дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като кларитромицин, при популацията на слабо метаболизиращи чрез CYP2D6.

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триаололам)

Когато мидазолам се прилага заедно с кларитромицин (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам е повишено 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам. При интравенозно приложение на мидазолам с кларитромицин, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед сериозни



промяна на дозата. Приложението на мидазолам по орален 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 трябва да се приложат по отношение на другите бензодиазепини, метаболизиращи от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, чието елиминиране не е зависимо от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (например сомнолентност и обърканост) при едновременно приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите по отношение на повишаване фармакологичните ефекти върху ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Колхицин

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

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Рgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Рgp. При едновременната употреба на кларитромицин и дигоксин, инхибирането на Рgp от кларитромицин може да доведе до повишаване на експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишаване на серумните концентрации на дигоксин при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци на дигоксина 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 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 приложени перорален зидовудин. Това взаимодействие може да се избегне чрез разделяне на дозите на кларитромицин и зидовудин за постигане на 4 – часови интервали между приема на лекарствата. Това взаимодействие не се проявява при педиатрични HIV инфектирани пациенти, приемащи кларитромицин суспензия със зидовудин или дидеоксинозин. Взаимодействието е малко вероятно при приложение на 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 се определяне на серумните нива на 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 и съществуват данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишаване експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с умерена увредена бъбречна функция (креатининов клирънс от 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 1 000 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, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем), поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на кларитромицин и на блокерите на калциевите канали може да се увеличат, което се дължи на взаимодействието им. Били са наблюдавани хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

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

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и е доказано наличието на двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули, 1 200 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 самостоятелно 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 прилагане на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелното приложение 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на бременност не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при животни и опити при хора, не може да се изключи вероятността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие. В някои наблюдателни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на други



антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употреба на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати. Поради това не се препоръчва употребата по време на бременност, без да е направена оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

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

Фертилитет

Проучванията при плъхове не показват данни за вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните 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 нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт 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 гранули за перорална суспензия, таблетки с изменено освобождаване, филмирани таблетки и прах за инфузионен разтвор.

Реакциите, считани като поне възможно свързани с кларитромицин, са показани по системно-органната класификация и определени по честота като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$) и с неизвестна честота (нежелани реакции от постмаркетинговия 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.

MedDRA-база данни Системно-органна класификация	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидоза, гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинални	Псевдомембранозен колит, еризипел



			инфекции	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ еозинофилия ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция ¹ , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност ³	Психотични нарушения, обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, променен вкус	Загуба на съзнание ¹ , дискинезия ¹ , замаяност, сънливост, тремор	Конвулсии, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушения на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест ¹ , предсърдно мъждене ¹ , удължен QT на ЕКГ, екстрасистоли ¹ , палпитации	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация ¹		Хеморагия
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , епистаксис ² , белодробен емболизъм ¹	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит ¹ , гастроезофагеална рефлуксна болест ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, констипация, подуване на корема ⁴ , сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промяна в цвета на езика, промяна в цвета на зъбите
Хепато-билиарни нарушения		Абнормен чернодробен функционален тест	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза,	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница



			повишена гама-глутамилтрансфераза ⁴	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , сърбеж, уртикария, макуло-папулозен обрив ³	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми ² , мускулно-скелетна скованост ¹ , миалгия ²	Миопатия, рабдомиолиза ^{2**}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта ¹ , увеличение на уреята в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране ¹	Болка на мястото на инжектиране ¹ , възпаление на мястото на инжектиране ¹	Неразположение ⁴ , повишена температура ³ , астения, гръдна болка ⁴ , втрисане ⁴ , умора ⁴	
Изследвания			Абнормно съотношение албумин/глобулин ¹ , повишение на алкалната фосфатаза в кръвта ⁴ , повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта ⁴	Повишен INR, удължено протромбиново време, абнормен цвят на урината

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

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

¹НЛР докладвани само за прах за инфузионен разтвор

²НЛР докладвани само за таблетки с изменено освобождаване

³НЛР докладвани само за гранули за перорална суспензия

⁴НЛР докладвани само за филмирани таблетки с незабавно освобождаване

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да са същите, както при възрастни



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 кларитромицин 1 000 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 трансaminaза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансaminaза (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 (екстремно високи и екстремно ниски) за конкретното изследване. На базата на тези критерии, около 2% до 3% от тези пациенти, които получават 1 000 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 били с повишени нива на урея.

Съобщаване на подозиран нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелани лекарствени 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 националната 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 гастроинтестинални 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 със своевременно елиминиране на неабсорбираното лекарство и поддържащи мерки. Както при другите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: антибактериални лекарствени продукти за системно приложение, макролиди; АТС код: J01FA09.

Кларитромицин е полусинтетичен макролиден антибиотик получен чрез замяна на CH_3O група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромициновия лактонен пръстен. По-конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А. Белият до почти бял 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, като по този начин потиска протеиновия синтез.

Кларитромицин показва 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 микроорганизми. Минималните инхибиращи концентрации (МИК) на кларитромицин като цяло са с едно log 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 точка 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 кларитромицин MIC са определени преди лечението при 104 пациента. От тях четирима пациенти имат резистентни щамове, двама пациенти имат щамове с междинна чувствителност и 98 пациенти 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 group 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 който е два пъти по-активен.

Изходното вещество и 14-ОН метаболитът упражняват адитивен или синергичен ефект върху *H. influenzae in vivo* и *in vitro*, в зависимост от бактериалните щамове.



За кларитромицин е установено, че е 2 до 10 пъти по-активен от еритромицин в няколко експериментални животински инфекциозни модела. Установено 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 антимикробните лекарства. Една препоръчана процедура използва дискове, напоени с 15 µg кларитромицин, за изследване на чувствителността (дифузионен тест на Кърби-Бауер); интерпретирането корелира диаметрите на инхибиторната зона на този дисков тест с МИК стойностите на кларитромицин. МИК стойностите се определят чрез бульонен или агар-дiluционен метод.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кинетиката на перорално приложен кларитромицин таблетки с удължено освобождаване е проучена при възрастни индивиди и сравнена с тази на кларитромицин 250 mg и 500 mg, таблетки с незабавно освобождаване. Установено е, че степента на абсорбция е еквивалентна при приема на еднакви дневни дози. Абсолютната бионаличност е приблизително 50%. Установена е ниска или липсваща непредвидена акумулация и метаболитната диспозиция не се променя при хора след многократно дозиране. Базирано на заключението за еквивалентната степен на абсорбция, следните *in vivo* и *in vitro* данни са приложими към таблетките с удължено освобождаване.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

In vitro

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

In vivo

Резултати от проучвания с животни показват, че нивата на кларитромицин във всички тъкани, с изключение на централната нервна система, са няколко пъти по-високи от циркулиращите нива на лекарството. Най-високи концентрации се откриват в черния дроб и белите дробове, където съотношението тъкан/плазма (Т/Р) достига 10 до 20.



Здрави индивиди

При нахранени пациенти, които приемат 500 mg кларитромицин, таблетки с удължено освобождаване, един път дневно, максималните равновесни плазмени концентрации на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин са 1,3 $\mu\text{g/ml}$ и 0,48 $\mu\text{g/ml}$, съответно. Елиминационният полуживот на изходното лекарство е около 5,3 и на метаболита 7,7 часа, съответно. Когато кларитромицин с удължено освобождаване 1 000 mg се прилага веднъж дневно (2 x 500 mg), C_{max} в равновесно състояние на кларитромицин и на неговият хидроксилиран метаболит са средно 2,4 $\mu\text{g/ml}$ и 0,67 $\mu\text{g/ml}$, съответно. Полуживотът на изходното лекарство, при доза от 1 000 mg е приблизително 5,8 часа, а на 14-ОН-кларитромицин е около 8,9 часа. T_{max} за 500 mg и 1 000 mg дозите е приблизително 6 часа. В равновесно състояние нивата на 14-ОН-кларитромицин не се повишават пропорционално на приетата доза кларитромицин, а полуживотът на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит е с тенденция да бъде по-дълъг при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин, заедно с общото понижение във формирането на 14-хидроксилирани и N-деметилирани продукти при по-високите дози показва, че нелинейният метаболизъм на кларитромицин става по-силно изразен при по-високи дози.

Уринната екскреция представлява приблизително 40% от дозата на кларитромицин. Елиминирането с фекалиите е приблизително 30%.

Пациенти

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

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо една група от здрави хора с група пациенти с чернодробно увреждане, на които се дават 250 mg кларитромицин с незабавно освобождаване b.i.d. за два дни и единична доза от 250 mg на третия ден, плазмените нива в равновесно състояние и системният клирънс на кларитромицин не се различават значимо между двете групи. За разлика от това концентрациите в равновесно състояние за 14-ОН метаболита са подчертано по-ниски в групата пациенти с чернодробно увреждане. Този намален метаболитен клирънс на изходното лекарство чрез 14-хидроксилиране частично се компенсира от повишение в бъбречния клирънс на изходното лекарство, което води до сравними нива в равновесно състояние на изходното лекарство при чернодробно увредени и здрави индивиди. Тези резултати показват, че не е необходимо коригиране на дозировката при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, но с нормална бъбречна функция.

Бъбречно увреждане

Проведено е проучване за оценка и сравнение на фармакокинетичния профил на многократни дози от 500 mg кларитромицин перорално, с незабавно освобождаване при хора с нормална и понижена бъбречна функция. Плазмените нива, полуживотът, C_{max} и C_{min} за кларитромицин и неговия 14-ОН метаболит са по-високи и AUC е по-голяма при пациенти с бъбречно увреждане. K_{elim} и уринната екскреция са по-ниски. Степента на разлика между тези параметри корелира със степента на бъбречното увреждане. Разликата е толкова по-значима, колкото по-тежко е бъбречното увреждане (вж. точка 4.2 и 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Проведено е проучване за оценка и сравнение на безопасността и фармакокинетичните профили на многократни приеми перорално на дози от 500 mg кларитромицин с незабавно освобождаване при здрави мъже и жени в старческа възраст спрямо тези при здрави млади мъже. В по-възрастната група



циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна, отколкото при по-младата група, както за изходното лекарство, така и за 14-ОН метаболита. Все пак няма разлика между двете групи, когато бъбречният клирънс се корелира с креатининовия клирънс. Заключение от тези резултати е, че всеки ефект при използването на кларитромицин е свързан с бъбречната функция, а не с възрастта сама по себе си.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра, подостра и хронична токсичност

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

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

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

Главните клинични белези при токсични дози в тези проучвания, описани горе, включват повръщане, слабост, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност. Две от 10-те маймуни, получаващи 400 mg/kg/ден, умират на осмия ден от лечението; жълто оцветени фекалии са отделени в няколко изолирани случая от някои от оцелелите маймуни, на които е давана доза 400 mg/kg/ден за 28 дни.

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

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

Фертилност, репродукция и тератогенност

Проучванията върху фертилитета и репродуктивността показват, че дневни дози от 150 до 160 mg/kg/ден при мъжки и женски плъхове не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилността, раждането и броя и жизнеността на потомството. Две проучвания за тератогенност с плъхове *Wistar (p.o.)* и *Sprague-Dawley (p.o. и i.v.)*, едно проучване с новозеландски бели зайци и едно проучване с маймуни макак не демонстрират каквато и да е тератогенност на кларитромицин.

Само в едно допълнително проучване със *Sprague-Dawley* плъхове при подобни дози и практически подобни условия се открива много ниска, статистически незначима честота (приблизително 6%) на сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии изглеждат да се дължат на спонтанна експресия на генетични промени в колонията. Две проучвания с мишки също показват променлива честота на цепнато небце (30%



до 30%) след дози 70 пъти над горната граница на обичайната дневна клинична доза при хора (500 mg два пъти дневно), но не и при 35 пъти максималната дневна клинична доза при хора, което предполага майчина и фетална токсичност, но не тератогенност.

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

Доминантен летален тест при мишки, на които са давани 1000 mg/kg/ден (приблизително 70 пъти максималната дневна клинична доза при хора), е видимо отрицателен за мутантна активност, а в Сегмент 1 проучване на плъхове, третирани с до 500 mg/kg/ден (приблизително 35 пъти максималната дневна клинична доза при хора) за 80 дни, не е показано доказателство за функционално увреждане на мъжката фертилност, дължащо се на продължителна експозиция на тези много високи дози кларитромицин.

Мутагенност

Извършени са проучвания за оценка на мутагенния потенциал на кларитромицин, като са използвани неактивни и активирани (от плъхове) чернодробни микрозомни тестови системи (тест на Ames). Резултатите от тези проучвания показват липса на доказателство на мутагенен потенциал при лекарствени концентрации от 25 µg/петри или по-ниски. При концентрация от 50 µg кларитромицин е бил токсичен за всички изследвани щамове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро

Лактоза монохидрат

Хидроксипропил метилцелулоза

Хидроксипропил метил целулоза фталат

Талк

Магнезиев стеарат

Таблетно покритие

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Полиетилен гликол

Хинолиново жълто (E104)

Талк

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години



6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от прозрачен PVC/PVdC, запечатан с алуминиево фолио, съдържащ 7 таблетки с удължено освобождаване.

Един блистер в картонена кутия, заедно с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки за използване, изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20110353

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

Дата на първо разрешаване: 02.06.2011

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 01.09.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

