

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2005032
Разрешение №	65169 08-04-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекоклар XL 500 mg таблетки с изменено освобождаване
Lekoklar XL 500 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: пропиленгликол (в състава на аромат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване.

Таблетки с жълт цвят охра, овални, двойноизпъкнали, с надпис "500 mg" на едната страна и "CXL" на другата, с аромат на ванилия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лекоклар XL е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни на кларитромицин микроорганизми. Показанията включват:

- **инфекции на долните дихателни пътища**, като остър бронхит, обострен хроничен бронхит и пневмония.
- **инфекции на горните дихателни пътища**, като синусит и фарингит

Както и при останалите антибиотици, преди да се предприше този лекарствен продукт трябва да се съобразят местните ръководства за резистентността на микроорганизмите и официалните държавни препоръки за предписване на антибиотици.

Кларитромицин таблетки с изменено освобождаване са предназначени за възрастни и деца над 12 години.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Възрастни и юноши над 12 години

Препоръчителна дневна доза на лекарствения продукт е една таблетка от 500 mg, приета с храната. В случай на тежки инфекции дневната доза може да се увеличи на две таблетки от 500 mg.

Деца под 12 години

Лекоклар XL таблетки не са подходящи и не се препоръчват за деца под 12 години с тегло под 30 kg. За тези пациенти са налични други лекарствени форми на пазара (напр. перорална суспензия).



Провеждани са клинични проучвания при деца на възраст от 6 месеца до 12 години със суспензия кларитромицин, предназначена за педиатрична употреба. Затова при деца под 12 год. трябва да се прилага педиатричната суспензия кларитромицин (гранули за перорална суспензия).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При креатининов клирънс под 30 ml/min дозата трябва да се намали наполовина, а именно 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. При такива пациенти лечението не бива да продължава повече от 14 дни.

Тъй като таблетката не може да се разделя и дозата не може да се намали под 500 mg дневно, при такива пациенти не трябва да се предписват кларитромицин таблетки с изменено освобождаване. При тази популация пациенти може да се използва кларитромицин с незабавно освобождаване (вижте точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (с изключение при пациенти с тежко увредена функция на бъбреците) не се налага промяна на дозировката.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се приеме с достатъчно течност (напр. чаша вода).

Обичайната продължителност на лечението е 6 до 14 дни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества.

Тъй като дозата от 500 mg дневно не може да бъде намалена на половина, Лекоклар XL е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min. Всички други лекарствени форми могат да бъдат прилагани при тези пациенти.

Едновременното приложение на кларитромицин и което и да е от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT интервала и до сърдечна аритмия, включително вентрикуларна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вижте точка 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение с тикагрелор, ивабрадин или ранолазин е противопоказано.

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 бива да се предписва на пациенти с анамнеза за удължен QT интервал (вродено или придобито удължаване на QT- интервала) или за камерна сърдечна аритмия, включително *torsades de pointes* (вижте точка 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не трябва да се използва едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 (ловастатин или симвастатин) поради повишен риск от миопатия, вкл. рабдомиолиза (вижте точка 4.4 и 4.5).

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

Кларитромицин е противопоказан при пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT интервала).



Кларитромицин е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.

Както и при другите мощни инхибитори на CYP3A4, кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, приемащи колхицин (вижте точки 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение на кларитромицин с 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 да е преценил внимателно ползите и риска, особено през първите три месеца на бременността (вижте точка 4.6).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.2).

Кларитромицин се екскретира предимно през черния дроб. Затова е необходимо внимание при прилагане на този антибиотик при болни с нарушена чернодробна функция. Нужно е внимание и когато кларитромицин се предписва на пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност.

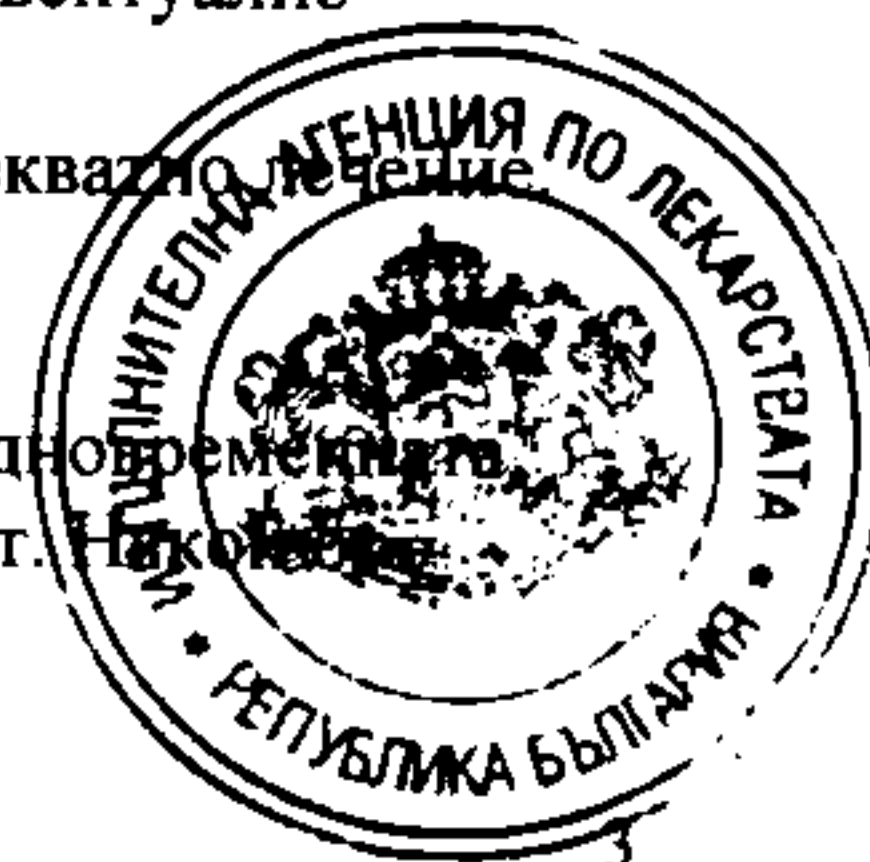
Съобщавани са случаи на чернодробна дисфункция, включително повишени стойности на чернодробните ензими и хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатит, със или без жълтеница, при употреба на кларитромицин. Това чернодробно нарушение може да бъде тежко и обикновено е обратимо. В някои от случаите се съобщава за фатална чернодробна недостатъчност, която основно се асоциира с тежко съпътстващо заболяване и/или съвместен прием с други лекарствени продукти. При поява на признаци и симптоми на хепатит, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, прурит или болезнен корем, трябва незабавно да се спре приема на кларитромицин.

Съобщавани са случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.8). Някои пациенти могат да имат предхождащо чернодробно заболяване или да приемат други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекъснат лечението и да се консултират със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като липса на апетит, жълтеница, тъмна урина, пруритус или болезнен корем.

При употребата на почти всички антибактериални средства, включително макролиди, се съобщава за псевдомембранозен колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Диария, дължаща се на *Clostridium difficile* е съобщавана при употребата на почти всички антибактериални агенти, включително кларитромицин и може да варира по тежест от лека диария до колит с фатален изход. Лечението с антибактериални агенти променя нормалната флора на дебелото черво, което може да доведе до прекомерна колонизация с *Cl. difficile*. Диария, дължаща се на *Clostridium difficile* трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат тежка диария след приложение на антибиотици. Необходима е внимателна медицинска анамнеза, тъй като има описани случаи, когато диарията, дължаща се на *Cl. difficile*, се проявява повече от два месеца след приема на антибактериалните средства. Ето защо, в такива случаи независимо от индикациите трябва да се обмисли евентуално преустановяване на лечението с кларитромицин.

Необходимо е да се направи микробиологично изследване и да се започне адекватно лечение. Лекарствените продукти, потискащи перисталтиката, трябва да се избягват.

Съществуват постмаркетингови съобщения за колхицинова токсичност при едновременната употреба на кларитромицин и колхицин, особено при хора в старческа възраст. Някои



съобщенията са за пациенти с бъбречна недостатъчност. При подобни пациенти е съобщавано и за смъртни случаи (вижте точка 4.5).

Едновременната употреба на кларитромицин и колхицин е противопоказана (вижте точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини като триазолам и интравенозен или оромукозен мидазолам (вижте точка 4.5).

Сърдечносъдови събития

Удължената сърдечна реполяризация и QT-интервал, представляващи риск за развитие на сърдечна аритмия и *torsade de pointes*, са се проявили при лечение с макролиди, включително и кларитромицин (вж. точка 4.8). По тази причина следните ситуации могат да доведат до повишен риск от вентрикуларни аритмии (включително *torsade de pointes*), кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при следните пациенти:

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

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

Пневмония

С оглед на възникващата резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди е важно да се провери чувствителността, когато се предписва кларитромицин за пневмония, придобита в обществото. При пневмония, придобита в болнично заведение, кларитромицин трябва да се използва в комбинация с други подходящи антибиотици.

Леки до умерено тежки инфекции на кожата и меките тъкани

Тези инфекции най-често са причинени от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата могат да са резистентни към макролиди. Затова е важно да се направи тест за чувствителност. В случаите, когато не могат да се прилагат бета-лактамни антибиотици (например при алергии), други антибиотици като клиндамицин могат да бъдат лекарствата на първи избор. Понастоящем се смята, че макролидите играят роля само при някои инфекции на кожата и меките тъкани като тези, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел в случаите, когато не може да се приложи лечение с пеницилин.

В случаите на тежки 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 лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)), терапията с кларитромицин трябва незабавно да се спре и спешно да се започне подходящо лечение.



Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание, когато се употребява едновременно с лекарства, които индуцират ензима CYP3A4 (вижте точка 4.5).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

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

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва кларитромицин с други статини. Съобщава се за рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.

В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин със статини не може да се избегне, се препоръчва да се предписва най-ниската регистрирана доза на статина. Трябва да се обмисли употреба на статин, чийто метаболизъм не зависи от CYP3A4 (напр. флувастатин) (вижте точка 4.5).

Перорални хипогликемични средства/инсулин

Едновременната употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични средства (като сулфанилурейни препарати) и/или инсулин може да доведе до значима хипогликемия.

Препоръчва се внимателно проследяване на нивото на глюкоза (вижте точка 4.5).

Перорални антикоагуланти

Съществува риск от тежък кръвоизлив и значително повишаване на Международното нормализирано отношение (INR) и на протромбиновото време, когато кларитромицин се прилага едновременно с варфарин (вижте точка 4.5). INR и протромбиновото време трябва често да се проверяват в периода, в който пациентите приемат едновременно кларитромицин и антикоагуланти.

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

Употребата на всяка антимикробна терапия, като напр. кларитромицин, за лечение на инфекция с *H. pylori* може да селектира лекарство-резистентни организми.

Както и при останалите антибиотици, продължителната употреба може да доведе до колонизация със значителен брой нечувствителни бактерии и гъбички. Ако възникне суперинфекция, необходимо е да се започне подходяща терапия.

Необходимо е да се обърне повишено внимание на възможността за кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни антибиотици като линкомицин и клиндамицин.

Това лекарство съдържа 0,925 mg пропиленгликол във всяка таблетка, включен в състава на аромат.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на следните лекарствени продукти е строго противопоказана поради възможни тежки ефекти от лекарствени взаимодействия

Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин

Съобщено е за повишени нива на цизаприд при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и до аритмия, включително камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вижте точка 4.3).



Съобщавано е, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, което води до повишени нива на терфенадин, а това от своя страна в някои случаи е свързано със сърдечна аритмия като удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вижте точка 4.3). В едно проучване на 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до дву- и трикратно повишаване на серумното ниво на киселинния метаболит на терфенадин и до удължаване на QT интервала, което не е имало никакви клинично доловими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при едновременното приложение на астемизол с други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетингови доклади съобщават, че едновременната употреба на кларитромицин с ерготамин или дихидроерготамин е свързана с остра ерготаминова токсичност, характеризираща се с вазоспазм и исхемия в крайниците и в други тъкани, включително в централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин с тези ерго алкалоиди е противопоказано (вижте точка 4.3).

Перорален мидазолам

Когато мидазолам се приема едновременно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно) AUC на мидазолам се повишава 7-пъти след перорален прием на мидазолам. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вижте точка 4.3), тъй като статините се метаболизират предимно от CYP3A4 и едновременната употреба с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация, което повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Съобщавано е за рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и тези статини. Ако лечението с кларитромицин не може да се избегне, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да прекъсне по време на курса на лечение.

Необходимо е повишено внимание, когато кларитромицин се предписва със статини. В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин със статини не може да се избегне, се препоръчва да се предписва най-ниската регистрирана доза на статина. Трябва да се обмисли употреба на статин, чийто метаболизъм не зависи от CYP3A4 (напр. флувастатин). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин и до намалената му ефективност. Възможно е да се наложи наблюдение на плазмените нива на съответния CYP3A4 индуктор, които могат да са повишени поради инхибицията на CYP3A4 от кларитромицин (вижте също съответната информация за прилагания индуктор на CYP3A4). Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишаване на серумните нива на рифабутин и до понижаване на нивата на кларитромицин, както и до повишен риск от увеит.

За следните лекарствени продукти е известно или се предполага, че повлияват концентрациите на кларитромицин в кръвообращението; възможно е да се наложи коригиране на дозата на кларитромицин или обмисляне на алтернативно лечение.

Ефавиренц, неvirатин, рифампицин, рифабутин и рифапентин



Мощните индуктори на цитохром Р450 метаболизиращата система като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да ускорят метаболизма на кларитромицин и по този начин да понижат плазмените му нива, като в същото време повишат тези на 14-ОН-кларитромицин, метаболита, който също е микробиологично активен. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и на 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният терапевтичен ефект може да бъде компрометиран, когато кларитромицин и ензимни индуктори се прилагат едновременно.

Етравирин

Етравирин понижава експозицията на кларитромицин; въпреки това концентрациите на активния метаболит, 14-ОН-кларитромицин, се повишават. Тъй като 14-ОН-кларитромицин има намалена активност по отношение на комплекс *Mycobacterium avium* (МАК), общата активност спрямо този патоген може да е променена; затова е необходимо да се обмисли алтернатива на кларитромицин при лечение на МАК.

Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно с кларитромицин 500 mg два пъти дневно на 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средната минимална концентрация на кларитромицин в стационарно състояние (C_{min}) и на площта под кривата (AUC) съответно с 33% и 18%. Стационарните концентрации на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин не са били повлияни съществено от едновременното приложение с флуконазол. Не е необходима корекция на дозировката на кларитромицин.

Ритонавир

Фармакокинетично проучване показва, че едновременното приложение на ритонавир 200 mg на осем часа и кларитромицин 500 mg на 12 часа води до изразена инхибиция на метаболизма на кларитромицин. C_{max} на кларитромицин е повишена с 31%, C_{min} е повишена със 182% и AUC е повишена със 77% при едновременното му приложение с ритонавир. Отбелязана е почти пълна инхибиция на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец за кларитромицин не е необходима корекция на дозата при пациентите с нормална бъбречна функция. Все пак при пациенти с бъбречно нарушение трябва да се имат предвид следните корекции на дозата: при пациенти с креатининов клирънс 30 до 60 ml/min дозата кларитромицин трябва да се намали с 50%. За пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата на кларитромицин трябва да се редуцира със 75%. Дози кларитромицин, надвишаващи 1 g дневно, не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир.

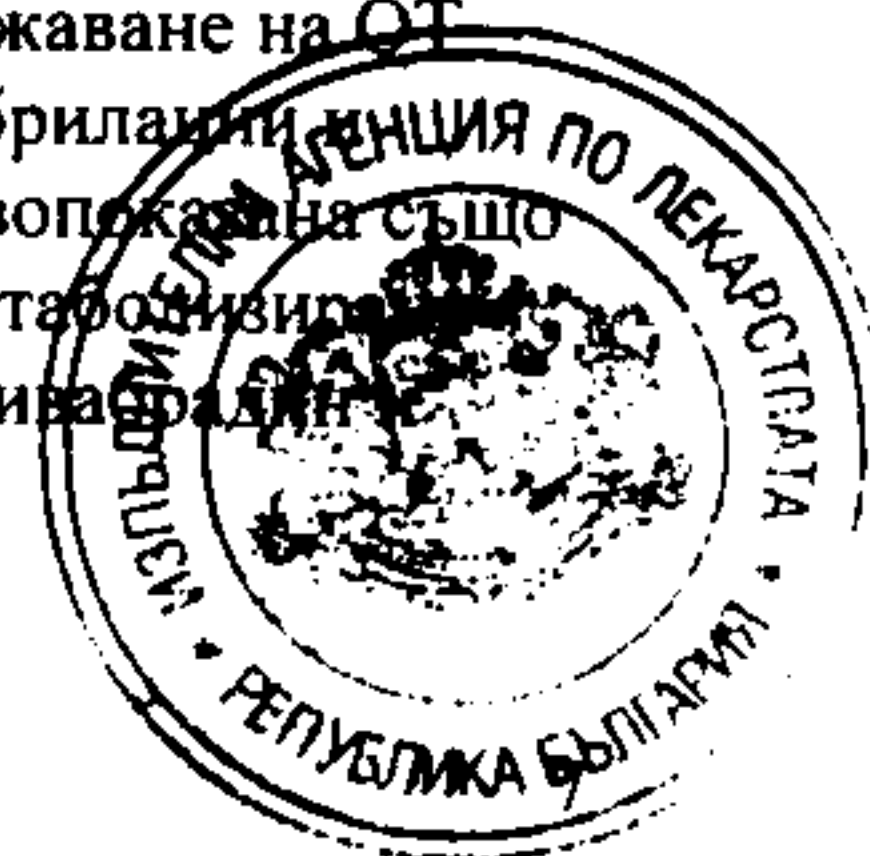
Подобни корекции на дозите трябва да се обмислят при пациентите с понижена бъбречна функция, когато ритонавир е използван като фармакокинетичен индуктор с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вижте по-долу: Двустранни лекарствени взаимодействия).

Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия във връзка с CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A, с лекарство, което се метаболизира предимно от CYP3A, може да доведе до повишение на концентрациите на другото лекарство и така да се усилят или удължат както терапевтичните му ефекти, така и неговите нежелани лекарствени реакции.

Употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти, приемащи CYP3A субстрати атемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфинадин поради риск от удължаване на QT интервала и сърдечна аритмия, включително камерна тахикардия, камерни фибрилации и *torsades de pointes* (вж. точки 4.3 и 4.4). Употребата на кларитромицин е противопоказана също с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, HMG CoA редуктазни инхибитори, метаболизиращи главно чрез CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор, инававир, ранолазин (вж. точка 4.3)



Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, лекувани с други лекарства, за които се знае, че са ензимни субстрати на CYP3A, особено ако субстрата на CYP3A има тесен профил на безопасност (напр. карбамазепин) и/или субстрата се метаболизира предимно от този ензим.

Може да се обмисли корекция на дозата, а когато е възможно трябва да се проследяват серумните концентрации на активните вещества, метаболизирани предимно от CYP3A, при пациентите, приемащи едновременно кларитромицин.

Знае се или се предполага, че следните лекарства и лекарствени групи се метаболизират от същия CYP3A изоензим: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ергоалкалоиди, ибрутиниб, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан, вижте точка 4.4), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиrolimus, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, като списъка не е изчерпателен.

Лекарства, които взаимодействат по подобен механизъм чрез други изоензими на системата на 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.

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати на 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).

Антиаритмични средства

Съществуват постмаркетингови съобщения за *torsades de pointes*, възникнали при едновременната употреба на кларитромицин с хинидин или дизопирамид.

Електрокардиограмите трябва да се следят за поява на удължаване на QT интервала при едновременно приложение на кларитромицин с тези лекарства. Серумните нива на хинидин и дизопирамид трябва да се следят по време на терапията с кларитромицин.

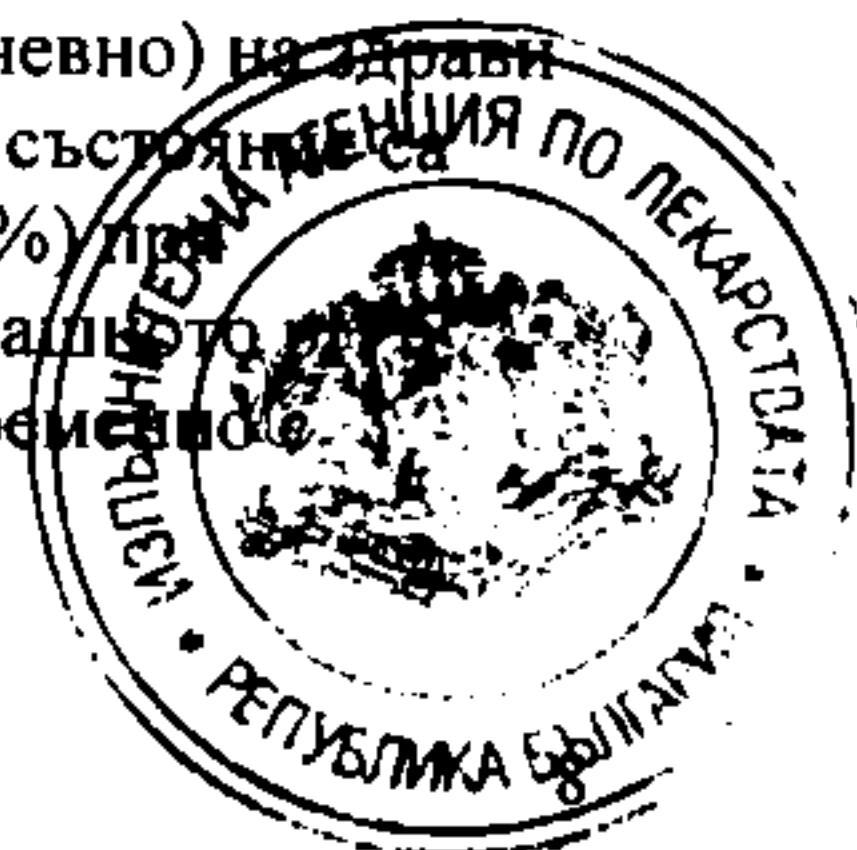
Съществуват постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременна употреба на кларитромицин и дизопирамид. Затова при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид трябва да се следи нивото на кръвната глюкоза.

Перорални хипогликемични средства/инсулин

При някои лекарства, понижаващи кръвната глюкоза, като натеглинид и репаглинид, инхибицията на CYP3A от кларитромицин може да окаже влияние и при едновременна употреба да предизвика хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на 8 часа) е даван в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни доброволци. Плазмените концентрации на омепразол в стационарно състояние са били повишени (C_{max} , AUC_{0-24} , и $t_{1/2}$ са се повишили съответно с 30%, 89% и 34%) при едновременно приложение с кларитромицин. Средното 24-часово ниво на стомашното съдържание било 5.2, когато омепразол е даван самостоятелно и 5,7 – когато е даван едновременно с кларитромицин.



Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира, поне частично, от CYP3A и CYP3A може да бъде инхибиран от едновременно приет кларитромицин. Едновременната употреба на кларитромицин със силденафил, тадалафил или варденафил най-вероятно ще доведе до засилена експозиция на фосфодиестеразния инхибитор. Необходимо е да се обмисли намаляване на дозата на силденафил, тадалафил и варденафил, когато се налага едновременна употреба с кларитромицин.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите от клиничните проучвания показват, че съществува умерено, но статистически значимо ($p \leq 0,05$) повишение на нивата на теофилин или карбамазепин в кръвообращението, когато което и да е от тези лекарства се прилага едновременно с кларитромицин. Може да се обсъди намаляване на дозата.

Толтеродин

Основният метаболитен път на толтеродин е чрез изоформата 2D6 на цитохром P450 (CYP2D6). Все пак в тази част от популацията, при която липсва CYP2D6, е установен метаболитен път чрез CYP3A. При тези пациенти инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. В присъствие на CYP3A инхибитори, какъвто е кларитромицин, може да се наложи понижаване на дозата на толтеродин в популационната група с дефицит на CYP2D6.

Триазолобензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

При едновременно приложение на мидазолам с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно) AUC на мидазолам се повишава 2,7-пъти след интравенозно приложение на мидазолам. Ако интравенозен мидазолам се прилага едновременно с кларитромицин, пациентът трябва да се проследява внимателно, за да се коригира адекватно дозата.

Доставянето на активна субстанция на мидазолам по оромукозен път, с което би могло да се заобиколи предсистемното елиминиране на активното вещество, вероятно ще доведе до подобно взаимодействие с това, наблюдавано след интравенозно приложен мидазолам, отколкото при перорално приложение.

Същите предпазни мерки трябва да се прилагат и спрямо другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, които не се метаболизират от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин.

Съществуват постмаркетингови доклади за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (като сомнолентност и объркване) при едновременната употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се наблюдение на пациента при засилени фармакологични ефекти върху ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Колхицин

Колхицин е субстрат както за CYP3A, така и за ефлукс-транспортната система на Р-гликопротеин (Pgp). Кларитромицин и други макролиди са известни инхибитори на CYP3A и Pgp. Когато кларитромицин и колхицин се прилагат едновременно, инхибирането на CYP3A и/или Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на колхицин (вижте точка 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Смята се, че дигоксин е субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. Когато кларитромицин и дигоксин се прилагат едновременно, инхибицията на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на дигоксин. В постмаркетингови наблюдения също е съобщавано за повишени серумни концентрации на



дигоксин при пациенти, лекувани едновременно с кларитромицин и дигоксин. При някои пациенти са наблюдавани клинични симптоми на дигоксинова токсичност, включително потенциално животозастрашаващи аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва внимателно да се следят, когато пациентите са лекувани едновременно с дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Едновременната перорална употреба на кларитромицин таблетки и зидовудин при HIV-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижение на устойчивите нива на зидовудин. Тъй като кларитромицин взаимодейства по време на абсорбцията с едновременно приет перорален зидовудин, това взаимодействие може да се избегне като между съответните приеми на кларитромицин и зидовудин се оставят 4-часови интервали. Подобно взаимодействие не се наблюдава при педиатрични HIV-инфектирани пациенти, приемащи кларитромицин суспензия със зидовудин или дидеоксинозин. Такова взаимодействие няма, когато кларитромицин се прилага чрез венозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Съществуват публикувани и спонтанни съобщения за взаимодействие между CYP3A инхибитори, в това число и кларитромицин, с лекарства, които не се метаболизират от CYP3A (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчва се определяне на серумните нива на тези лекарства, когато се прилагат едновременно с кларитромицин. Има съобщения за повишени серумни нива.

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.

Двустранни лекарствени взаимодействия

Атазанавир

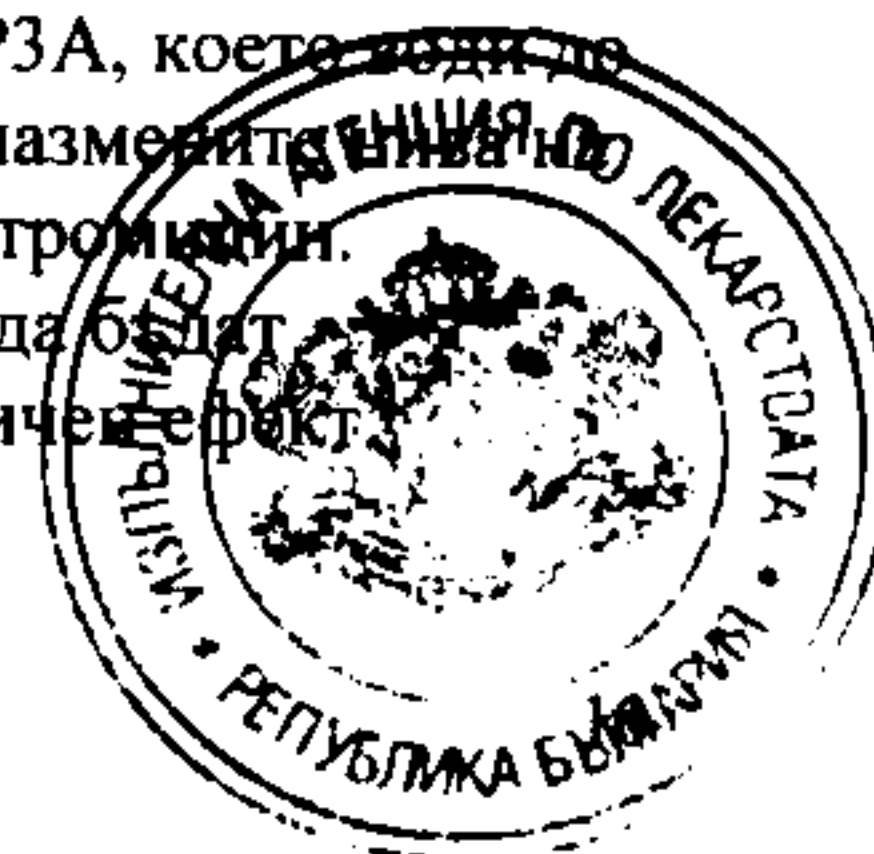
Както кларитромицин, така и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A като съществуват доказателства за двустранното им лекарствено взаимодействие. Едновременната употреба на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишаване на експозицията на кларитромицин и 70% намаляване на експозицията на 14-ОН-кларитромицин с 28% повишаване на AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин не се налага редукция на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) дозата кларитромицин трябва да се намали с 50%. За пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата кларитромицин трябва да се понижи със 75% като се използва подходящата лекарствена форма. Дози кларитромицин, повисоки от 1000 mg дневно, не трябва да се прилагат едновременно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциевите канали

Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на кларитромицин и блокери на калциевите канали, метаболизирани от CYP3A4 (като верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмените нива както на кларитромицин, така и на блокерите на калциевите канали могат да се повишат поради взаимодействието. При пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил, са наблюдавани хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза.

Итраконазол

Както кларитромицин, така и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двустранно лекарствено взаимодействие. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, както и итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите, приемащи итраконазол и кларитромицин едновременно, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.



Саквинавир

Както кларитромицин, така и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и съществуват доказателства за двустранно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно и саквинавир (меки желатинови капсули, 1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци води до стационарно състояние на AUC и C_{max} на саквинавир, които са съответно 177% и 187% по-високи от тези, когато саквинавир е прилаган самостоятелно. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са приблизително 40% по-високи от наблюдаваните, когато кларитромицин е прилаган самостоятелно. Не са необходими корекции на дозите, когато двете лекарства се прилагат за кратък период от време при изпитваните лекарствени форми. Наблюденията върху лекарствените взаимодействия, получени от прилагането на меки желатинови капсули, могат да не са показателни за случаите, когато се използват твърди желатинови капсули саквинавир. Наблюденията от взаимодействията, получени само със саквинавир може да не са показателни за ефектите на терапията със саквинавир/ритонавир. Когато саквинавир се прилага едновременно с ритонавир трябва да се отчита потенциалния ефект на ритонавир върху кларитромицин (вж. точка 4.5).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин при употреба по време на бременност не е установена. Поради различните резултати, получени от проучвания при животни и опити при хора, вероятността от нежелани ефекти върху ембриофеталното развитие не може да се изключи. В някои обсервационни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с липсата на употреба на антибиотик или използването на друг антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати.

Поради тази причина употребата по време на бременността не се препоръчва без внимателна преценка на ползите и рисковете.

Кърмене

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

Фертилитет

Няма налични данни относно ефекта на кларитромицин върху фертилитета при хора. При проучвания на фертилитета при плъхове, не са установени доказателства за вредни ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни кларитромицин да засяга способността за шофиране и работата с машини. При извършването на тези дейности трябва да се вземе предвид възможната поява на нежелани реакции като замаяност, вертиго, обърканост и нарушена ориентация. Способността на пациентите да шофират и да работят с машини може да бъде повлияна от зрителни нарушения и замъглено зрение (точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с кларитромицин, както при възрастни, така и при деца, са: коремна болка, диария, гадене, повръщане и промяна във вкуса. Тези нежелани реакции обикновено са умерени по интензивност и са в съответствие с общия профил на безопасност на макролидните антибиотици.



Няма съществено различие в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, между пациентите със или без предхождащи микобактериални инфекции.

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Следната таблица представя нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничните проучвания или в постмаркетинговите доклади за кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за разтвор за инжекции, таблетки с удължено освобождаване и таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, за които е преценено, че е възможно да са предизвикани от кларитромицин са представени по системно органи класове и са класифицирани според честотата като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група според честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по тежестта си, когато тази тежест може да бъде оценявана.

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: Анафилактична реакция¹, свръхчувствителност

С неизвестна честота:* Анафилактична реакция, ангиоедем

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Липса на апетит, намален апетит

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност, безпокойство³

С неизвестна честота:* Психотично разстройство, състояние на обърканост⁵, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания

Нарушения на нервната система

Чести: Дисгезия, главоболие, промяна във вкуса

Нечести: Загуба на съзнание¹, дискинезия¹, замаяност, сомнолентност⁶, тремор

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

Зрителни нарушения

С неизвестна честота:* Зрителни нарушения, замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго, нарушен слух, тинитус

С неизвестна честота:* Глухота

Сърдечни нарушения

Нечести: Сърдечен арест¹, предсърдна фибрилация¹, удължен QT интервал, екстрасистолни палпитации

С неизвестна честота:* Torsade de pointes, камерна тахикардия, камерна фибрилация

Съдови нарушения



Чести: Вазодилатация¹

С неизвестна честота:* Кръвоизлив

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Астма¹, епистаксис², белодробен емболизъм¹

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка

Нечести: Езофагит¹, гастроезофагеална рефлуксна болест², гастрит, прокталгия², стоматит, глосит, подуване на корема⁴, запек, сухота в устата, оригване, метеоризъм

С неизвестна честота:* Остър панкреатит, обезцветяване на езика, обезцветяване на зъбите

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Абнормни функционални чернодробни тестове

Нечести: Холестаза⁴, хепатит⁴, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гамаглутамилтрансфераза⁴

С неизвестна честота:* Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, хиперхидроза

Нечести: Булозен дерматит¹, пруритус, уртикария, макуло-папулозен обрив³

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми³, мускуло-скелетна скованост¹, миалгия²

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Мускулни спазми³, мускуло-скелетна скованост¹, миалгия²

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Повишен серумен креатинин¹, повишена серумна урея¹

С неизвестна честота:* Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит

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 гръдния кош⁴, втрисания⁴, умора⁴

Изследвания

Нечести: Абнормно съотношение албумини/глобулини¹, повишена серумна алкална фосфатаза⁴, повишена серумна лактат дехидрогеназа⁴

С неизвестна честота:* Повишено INR, удължено протромбиново време, промяна в цвета на урината

¹НЛР, съобщени само за прах за разтвор за инжекции

²НЛР, съобщени само за таблетки с удължено освобождаване

³НЛР, съобщени само за гранули за перорална суспензия

⁴НЛР, съобщени само таблетки с незабавно освобождаване

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

*Тъй като тези реакции са съобщавани спонтанно от пациенти с неизвестен брой, не винаги възможно да се оцени еднозначно тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с употребата на кларитромицин. Употребата се оценява като повече от 1 милион дни лечение на пациенти с кларитромицин.



Описание на определени нежелани реакции

Флебит на мястото на приложение, болка на мястото на приложение и възпаление на мястото на приложение са специфични само за формулата за венозно приложение.

В някои от съобщенията за рабдомиолиза кларитромицин е бил прилаган едновременно със статини, фибрати, колхицин или алопуринол (вижте точка 4.3 и 4.4).

Съществуват постмаркетингови доклади за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (напр. сомнолентност и объркване) при едновременната употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се наблюдение на пациента за фармакологичните ефекти върху ЦНС (вижте точка 4.5).

Налице са редки съобщения за наличие на таблетки с удължено освобождаване в изпражненията, много от които се отнасят за пациенти с анатомични (вкл. илеостома или колостома) или функционални стомашно-чревни нарушения със скъсено време за пасаж през стомашно-чревния тракт. В няколко съобщения остатъци от таблетки са намирани в случаи на диария. Препоръчва се пациентите, които откриват остатъци от таблетки в изпражненията и при които не се наблюдава подобрение на състоянието, да преминат към друга форма на кларитромицин (напр. суспензия) или към друг антибиотик.

Специални популации

Нежелани лекарствени реакции при имунокомпрометирани пациенти (вижте Други специални популации).

Педиатрична популация

Проведени са клинични изпитвания при деца между 6 месеца и 12 години с кларитромицин педиатрична суспензия. По тази причина деца под 12 години трябва да използват кларитромицин педиатрична суспензия.

Предполага се, че честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца е същата, както при възрастни.

Други специални популации

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и при други имунокомпрометирани пациенти, лекувани с по-високи дози кларитромицин за дълги периоди от време по повод микобактериални инфекции, често е трудно да се разграничат нежеланите реакции, които вероятно са свързани с приложението на кларитромицин, от подлежащите симптоми на болестта, предизвикани от HIV или интеркурентното заболяване.

При възрастни пациенти, лекувани с обща дневна доза от 1000 mg и 2000 mg кларитромицин най-често съобщаваните нежелани реакции са: гадене, повръщане, промяна на вкуса, коремна болка, диария, обрив, метеоризъм, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишение на стойностите на SGOT и SGTP. С по-ниска честота са съобщавани диспнея, безсъние и сухота в устата. Случаите са сравними с пациентите, лекувани с 1000 mg и 2000 mg, но са 3 до 4 пъти по-чести при пациентите, получавали обща дневна доза от 4000 mg кларитромицин.

При имунокомпрометираните пациенти оценката на лабораторните показатели е направена чрез анализ на стойностите, превишаващи сериозно приетите за нормални (напр. най-високите и най-ниските граници за съответния тест). На базата на този критерий около 2% до 3% от пациентите, получавали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, са имали сериозно повишени нива на SGOT и SGTP и необичайно нисък брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите. По-малък процент от пациентите са имали също повишени стойности на белия кръвта. Малко по-висок брой на случаите е наблюдаван при пациентите, третирани с 4000 mg дневно, за всички параметри с изключение на броя на белите кръвни клетки.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съобщенията показват, че поглъщането на големи количества кларитромицин може да предизвика стомашно-чревни симптоми. Симптомите на предозиране в голяма степен припокриват профила на нежеланите реакции. Пациент с анамнеза за биполарно разстройство погълнал 8 g кларитромицин е проявил променено психично състояние, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Нежеланите реакции, придружаващи предозирането, трябва да се третират със стомашна промивка и поддържащи мерки. Както и при другите макролиди, серумните нива на кларитромицин не се повлияват значително от хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролиди
АТС код: J01FA09

Начин на действие

Кларитромицин е антибиотик от групата на макролидите. Проявява своята антибактериална активност като потиска вътреклетъчния протеинов синтез на чувствителните бактерии. Свързва се селективно с 50s рибозомната субединица и по този начин пречи на транслокацията на активираните аминокиселини. Той е високо ефективен срещу широк спектър аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации (MIC) на кларитромицин са като цяло два пъти по-ниски от тези на еритромицин.

14-хидроксиметаболитът на кларитромицин също притежава антимикробна активност. MIC на този метаболит са еднакви или два пъти по-високи от MIC на изходното съединение, с изключение при *H. influenzae* 14-хидроксиметаболитът е два пъти по-активен от самия кларитромицин.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Кларитромицин се разпределя добре в телесните тъкани и течности. Поради високата му тъканна пенетрация интрацелуларните концентрации са по-високи от серумните концентрации. Концентрациите на кларитромицин в тонзиларната и цялата белодробна тъкан са 2 до 6 пъти по-високи от наблюдаваните в серума. Тъканната и серумната концентрации, наблюдавани в проучвания с таблетки с незабавно освобождаване са представени по-долу.

Средни концентрации кларитромицин (250 mg два пъти дневно)		
Тип тъкан	Тъканна концентрация	Серумна концентрация
Тонзили	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Бял дроб	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Фармакокинетиката на перорално приложените таблетки кларитромицин с изменено освобождаване е проучена на възрастни хора (вж.точка 5.2) и сравнена с таблетки кларитромицин 250 mg и 500 mg с незабавно освобождаване. Степента на абсорбция (площта



под кривата - AUC) е еквивалентна при прилагане на еднакви общи дневни дози.

Еквивалентните AUC предполагат тъканни нива, еквивалентни на наблюдаваните за кларитромицин с незабавно освобождаване.

В проучване при здрави доброволци е показано, че концентрациите на кларитромицин в епителната течност след приложение на форми с изменено освобождаване остават над 1 µg/ml за 24 часа и над 10 µg/ml за 18 часа. При повечето индивиди концентрациите на кларитромицин в епителната течност са приблизително 30 пъти по-високи от тези в плазмата, и отношението не зависи от лекарствената форма и времето на измерване. Максимални тъканни концентрации над 40 µg/ml са наблюдавани за формите с изменено освобождаване, показващи екстензивно поемане на кларитромицин от белодробната тъкан. Това ниво е значително над минималната инхибиторна концентрация за всички придобити в обществото респираторни патогени.

Кларитромицин кумулира екстензивно в алвеоларните макрофаги с нива приблизително от 100 до 600 пъти по-високи от тези в плазмата и от 4 до 18 пъти по-високи от тези в епителната течност за повечето индивиди. Докато концентрациите на 14(R)-хидроксикларитромицин в алвеоларните макрофаги не са измерими при някои индивиди и са доста различни, нивата на кларитромицин в алвеоларните макрофаги са като цяло подобни за таблетките с изменено и незабавно освобождаване. Концентрациите в алвеоларните макрофаги са по-големи от тези в плазмата, но кумулирането е по-слабо при метаболита отколкото при кларитромицин.

Механизъм на резистентност

Придобитата макролидна резистентност към *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. aureus* е медирана главно чрез единият от двата механизма (т.е. *erm* и *mef* или *mrs*). Рибозомното свързване на антибиотика се предотвратява чрез ензимно метилиране на рибозомата (*erm*). Алтернативно ефлукс-механизъм (*mef* или *mrs*) може да попречи на антибиотика да достигне рибозомната си мишена чрез изхвърляне на антибиотика извън клетката. За *Moraxella* и *Haemophilus spp.* не са открити придобити механизми на резистентност. Механизмите на резистентност срещу макролидните антибиотици са еднакво ефективни срещу 14- и 15-членни макролиди, включително еритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин. Механизмите на пеницилинова резистентност и макролидна резистентност не са свързани.

Трябва да се обърне внимание на *erm* – медираната кръстосана резистентност между макролиди като кларитромицин и линкозамиди като линкомицин и клиндамицин.

Кларитромицин антагонизира бактериалните ефекти на бета-лактамните антибиотици. Така ефектите на линкомицин и клиндамицин се антагонизират, поне *in vitro*.

Граници на чувствителност

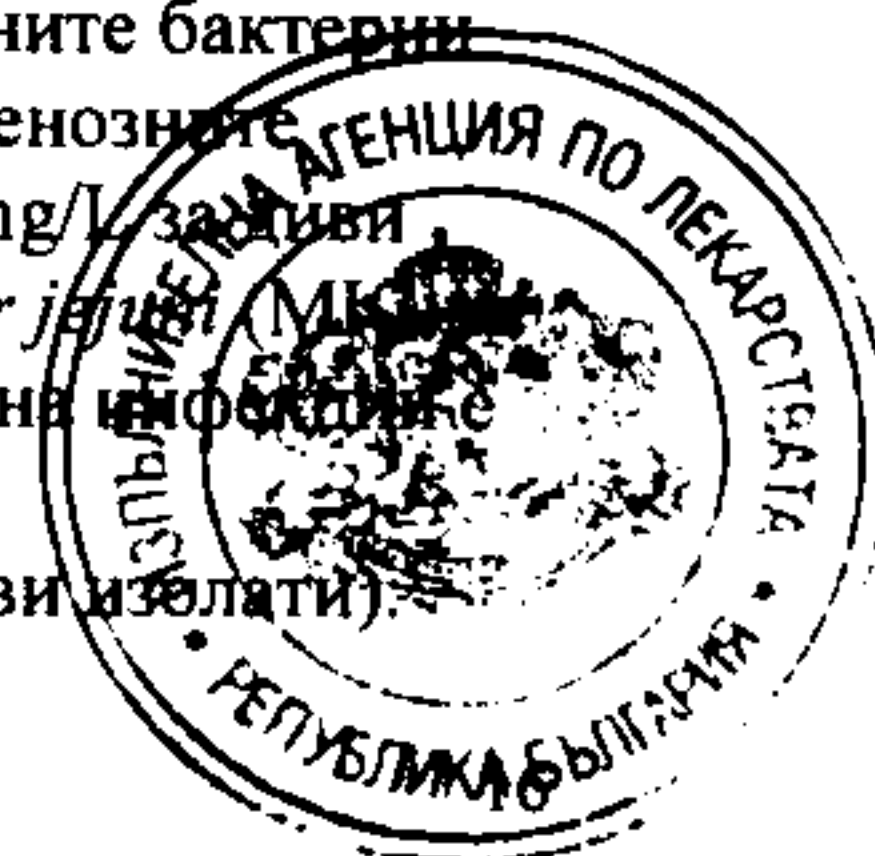
EUCAST клинични MIC граници 2017-03-10 (v7.1)

		Видово-специфични граници на чувствителност (S≤/R>)					Неспецифични граници на чувствителност ¹ (S≤/R>)
		<i>Staphylo- coccus</i>	<i>Streptoco- ccus</i> A,B,C,G	<i>S. pneu- moniae</i>	<i>H. influ- enzae</i>	<i>M. catar- rhalis</i>	
Clarithro- mycin ^{2,3}	RD	1/2	0,25/0,5	0,25/0,5	1/32 ⁴	0,25/0,5	IE

1. Неспецифичните граници са определени на база на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределението на MIC сред дадени видове. Те са за употреба само при микроорганизми, които нямат специфични граници на чувствителност (означени са с IE на таблицата). Фармакодинамичните данни за изчисляване на неспецифични граници на чувствителност на макролиди, линкозамиди и стрептограмин не са ясни и затова са означени като IE.

2. Еритромицин може да се използва за определяне чувствителността на изброените бактерии към други макролиди (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Интравенозните макролиди са активни срещу *Legionella pneumophila* (MIC на еритромицин ≤ 1 mg/L за дивни изолати). Макролиди са използвани при лечението на инфекции с *Campylobacter jejuni* (MIC на еритромицин ≤ 4 mg/L за дивни изолати). Азитромицин е използван при лечение на инфекции с *S. typhi* (MIC ≤ 16 mg/L за дивни изолати) и *Shigella spp.*

3. Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/L за дивни изолати).



4. Корелацията между *H. influenzae* MIC на макролидите и клиничните резултати е слаба. Ето защо границите на чувствителност за макролидите и свързаните антибиотици категоризират дивия тип на *H. influenzae* като интермедиерен.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и с времето за отделните щамове и е желателно съобразяването с местната информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Трябва да се потърси експертен съвет, когато местните данни за резистентността са такива, че използването на определен антимикробен агент при някои видове инфекции е под въпрос.

Кларитромицин има изявен ефект срещу широк диапазон аеробни, анаеробни грам-положителни, грам-отрицателни и киселинно-устойчиви бактерии. Активността на 14(R)-хидроксикларитромицин е по-голяма от тази на кларитромицин срещу *H. influenzae*.

Проучвания *in vitro* показват допълнителна активност на 14(R)-хидроксикларитромицин и кларитромицин срещу *H. influenzae*.

Категория 1: чувствителни щамове		
грам-положителни	грам-отрицателни	други
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> група F	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Категория 2: микроорганизми, за които придобитата резистентност може да бъде проблем #		
<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентни или чувствителни на methicillin) + <i>Staphylococcus</i> коагулаза негативни + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> група B, C, G <i>Streptococcus</i> spp.		
Категория 3: микроорганизми с унаследена резистентност		
Enterobacteriaceae Не-лактозоферментиращи Грам-отрицателни бацили		

* щамове срещу които ефикасността е демонстрирана в клинични проучвания (ако са чувствителни)

§ щамове с интермедиерна естествена чувствителност

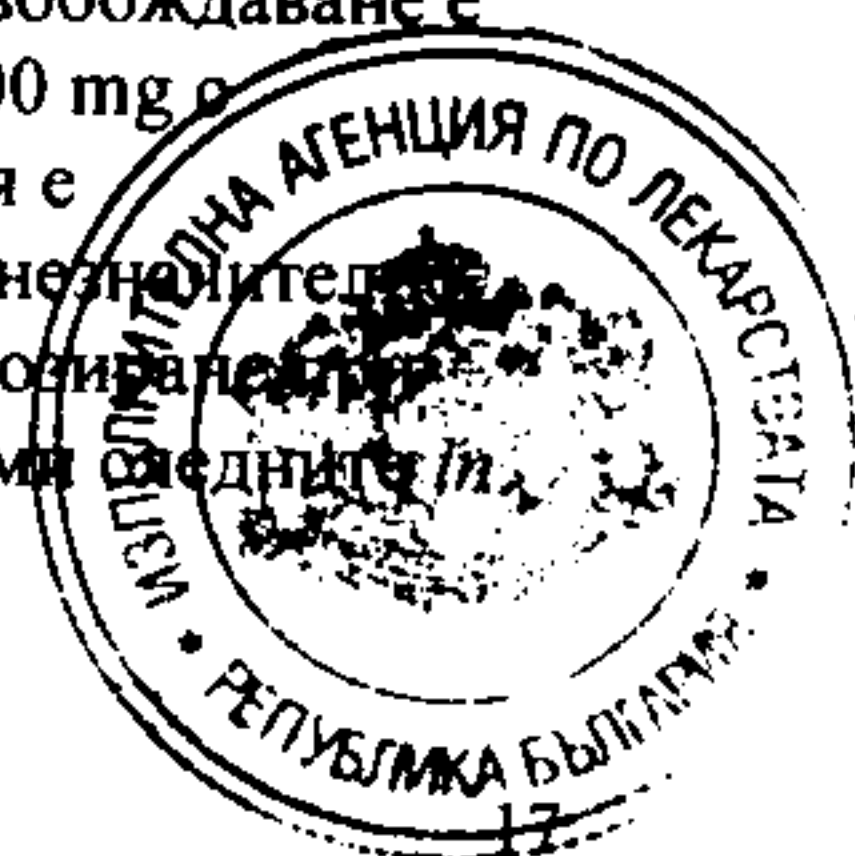
+ щамове, за които е наблюдавана висока степен на резистентност (т.е. повече от 50%) в един или повече райони/страни/региони в ЕС

≥ 10% резистентност в поне една страна на ЕС

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Кинетиката на перорално приложените таблетки кларитромицин с изменено освобождаване е проучена при възрастни хора и сравнена с таблетки кларитромицин 250 mg и 500 mg с незабавно освобождаване. При еднаква дневна дозировка степента на абсорбция е еквивалентна. Абсолютната бионаличност е приблизително 50%. Установено е, че незначително или предвидимо кумулиране и метаболизъм не се променя след многократно дозиране с никой от видовете животни. За формите с изменено освобождаване са приложими следните *in vitro* и *in vivo* данни, основани на еквивалентната резорбция.



In vitro: Резултатите от *in vitro* проучвания показват средно протеинно свързване на кларитромицин при хора около 70% при концентрации 0,45 – 4,5 µg/ml. Понижаване на свързването до 41% при 45,0 µg/ml показва насищане на свързващите места, но това възниква само при концентрации доста над терапевтичните лекарствени нива.

In vivo: Нивата на кларитромицин във всички тъкани, освен централната нервна система, са няколко пъти по-високи от лекарствените нива в циркулацията. Най-високи концентрации са открити в черния дроб и белодробната тъкан, където тъкан/плазма съотношението достига 10 до 20.

Приемането на храна увеличава степента на абсорбция, ето защо таблетките с изменено освобождаване трябва да се приемат с храна.

Разпределение

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна. При прилагането на 500 mg дневно след хранене кларитромицин с изменено освобождаване максималните стационарни плазмени концентрации на кларитромицин и неговия активен метаболит (14(R)-хидроксикларитромицин) са съответно 1,3 и 0,48 µg/ml. Когато дозировката се повиши до 1000 mg дневно, тези стационарни стойности са съответно 2,4 и 0,67 µg/ml.

Абсорбира се много добре от телесните течности и тъкани. Като цяло концентрациите на кларитромицин в тъканите са десет пъти по-високи отколкото в серума. Концентрациите на кларитромицин са най-високи в черния дроб и белодробната тъкан.

Метаболизъм

Около 20% от приложената доза кларитромицин се метаболизира незабавно до 14-хидроксикларитромицин, притежаващ същия биологичен ефект както кларитромицин. Елиминационният полуживот на кларитромицин и метаболита му е приблизително 5,3 и съответно 7,7 часа. При по-високи дози полуживотът на кларитромицин и неговият хидроксилиран метаболит се удължава.

Екскреция

Приблизително 40% от приложената доза се отделя в урината. 30% се отделя с изпражненията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Четириседмични проучвания при животни показват, че токсичността на кларитромицин е свързана с дозата и продължителността на лечението.

При всички видове първите признаци на токсичност са свързани с черния дроб, където са наблюдавани лезии при кучета и маймуни след 14 дневно приложение. Нивата при системна експозиция, свързани с тази токсичност не са известни в детайли, но токсичните дози са изразено по-високи от терапевтичните дози, препоръчителни при хора. Сърдечно-съдови малформации са наблюдавани при плъхове, лекувани с дози от 150 mg/kg/ден.

Не са открити мутагенни ефекти при *in vitro* и *in vivo* проучвания с кларитромицин.

Проучвания на репродуктивната токсичност показват, че приложението на кларитромицин в дози двукратно по-големи от клиничните дози при зайци (интравенозно) и десетократно при маймуни (перорално) водят до повишена честота на спонтанните аборти. Тези дози са свързани с токсичност при майката. Най-общо не се забелязва ембриотоксичност и тератогенност при проучвания при плъхове. При мишки дози 70 пъти по-големи от клиничната доза водят до разцепване на небцето с варираща честота (3-30%).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Ядро: хипромелоза, глицерил бехенат, поливидон, микрокристална целулоза, стеаринова киселина, безводен колоиден силициев диоксид, калциев стеарат, талк, полисорбат 80.
Обвивка: хипромелоза, хидроксипропилцелулоза, макрогол 400, железен оксид (жълт) Е 172, титанов диоксид Е 171, есенция ванилия, талк.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

Лекарството не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, обозначен на опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Таблетки от 500 mg в блистери от алуминиево/алуминиево фолио в индивидуална опаковка по 5, 7, 10 и 14 броя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20050392

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15/07/2005

Дата на последно подновяване: 15/03/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

