

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20060230/31
Разрешение № 6513/2, 05-04-2024
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клеримед 250 mg филмирани таблетки
Klerimed 250 mg film-coated tablets
Клеримед 500 mg филмирани таблетки
Klerimed 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Клеримед съдържа 250 mg или 500 mg кларитромицин (clarithromycin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Клеримед 250 mg: жълти, с овална форма скосени филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и размери 14 x 8 mm.

Клеримед 500 mg: жълти, с овална форма скосени филмирани таблетки с диаметър на ядрото 19,0 x 10,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми като:

- инфекции на горните дихателни пътища (като фарингит, синусит) (вижте точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност);
- инфекции на долните дихателни пътища (като бронхит, пневмония);
- инфекции на кожата и меките тъкани (като фоликулит, целулит, еризипел) (вижте точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност)
- дисеминирани или локализирани микобактериални инфекции, причинени от *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализирани инфекции, причинени от *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*
- профилактика на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* (MAC) при пациенти със СПИН и брой на CD4 лимфоцитите равен или по-нисък от 100/mm³.
- ерадикация на *Helicobacter pylori* при потисната стомашна киселинност, което води до намаляване честотата на повторна язва на дванадесетопръстника (вижте точка 5.1)
- лечение на одонтогенни инфекции.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:



Обичайната препоръчителна доза при възрастни и деца на и над 12 години е една таблетка от 250 mg два пъти дневно. При по-тежки инфекции дозата може да бъде повишена до 500 mg два пъти дневно. Обичайната продължителност на лечението е 5 до 14 дни с изключение на лечението на пневмонии, придобити в обществото и синусити, които изискват 6 до 14 дни лечение.

Дозирание при пациенти с микобактериални инфекции

Препоръчаната доза за възрастни с микобактериални инфекции е 500 mg два пъти дневно.

Лечението на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* при пациенти със СПИН трябва да продължи до наличие на клиничен и микробиологичен ефект. Кларитромицин трябва да се прилага в комбинация с други антимикуобактериални лекарствени продукти.

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

Профилактика на инфекции от MAC

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

Одонтогенни инфекции

Дозата кларитромицин за лечение на одонтогенни инфекции е една таблетка от 250 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни.

При пациенти с пептична язва, дължаща се на *H. pylori* инфекция, кларитромицин се прилага в доза 500 mg два пъти дневно в комбинация с други подходящи антимикуобактериални лекарствени продукти и инхибитори на протонната помпа за 7 – 14 дни, в съответствие с националните и международните препоръки за ерадикация на *H. Pylori*.

Пациенти с бъбречни увреждания

При пациенти с бъбречни увреждания с креатининов клирънс <30ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при тежки инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни.

Педиатрична популация

Употребата на кларитромицин не е проучвана при деца под 12-годишна възраст.

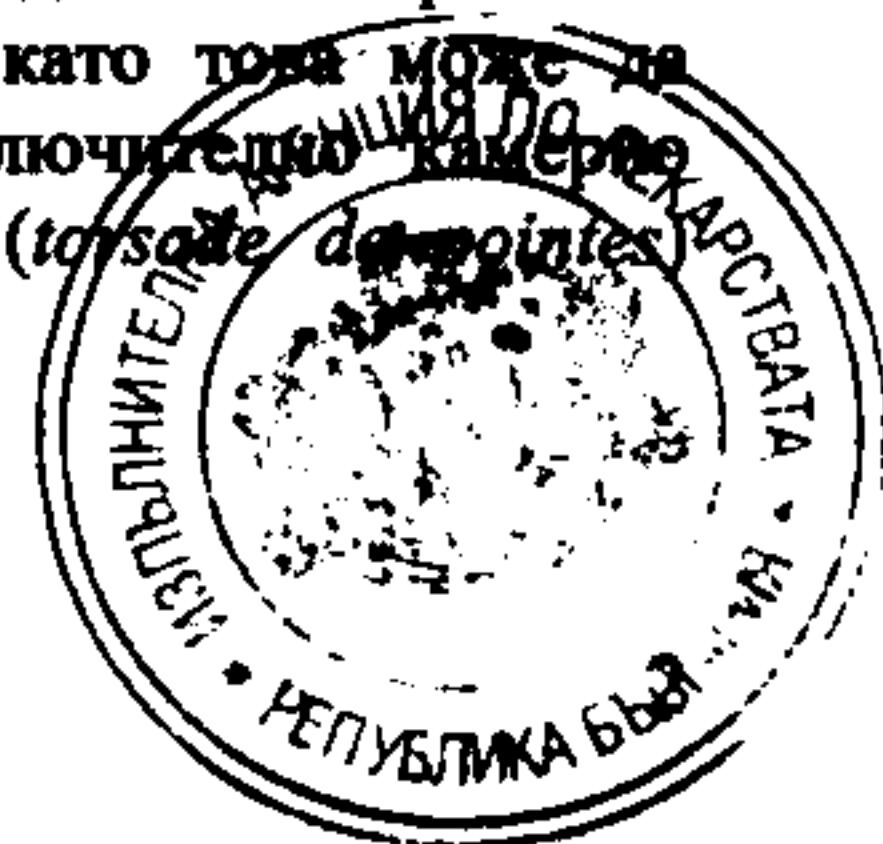
Начин на приложение

За перорално приложение. Храната не повлиява бионаличността.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Съвместно приложение на кларитромицин с някое от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна мъждене, камерна тахикардия и полиморфна камерна тахикардия (*torsade de pointes*) (вижте точка 4.5).



- Съвместно приложение с тикагрелор, ивабрадин или ранолазин.
- Съвместното приложение на кларитромицин и ерго алкалоиди (като ерготамин или дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вижте точка 4.5).
- Съвместно приложение с перорален мидазолам (вижте точка 4.5).
- Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вижте точка 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT интервал (вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*) (вижте точки 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага на пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT интервала).
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.
- Кларитромицин не трябва да се прилага съвместно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират основно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вижте точка 4.5).
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с колхицин (вижте точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

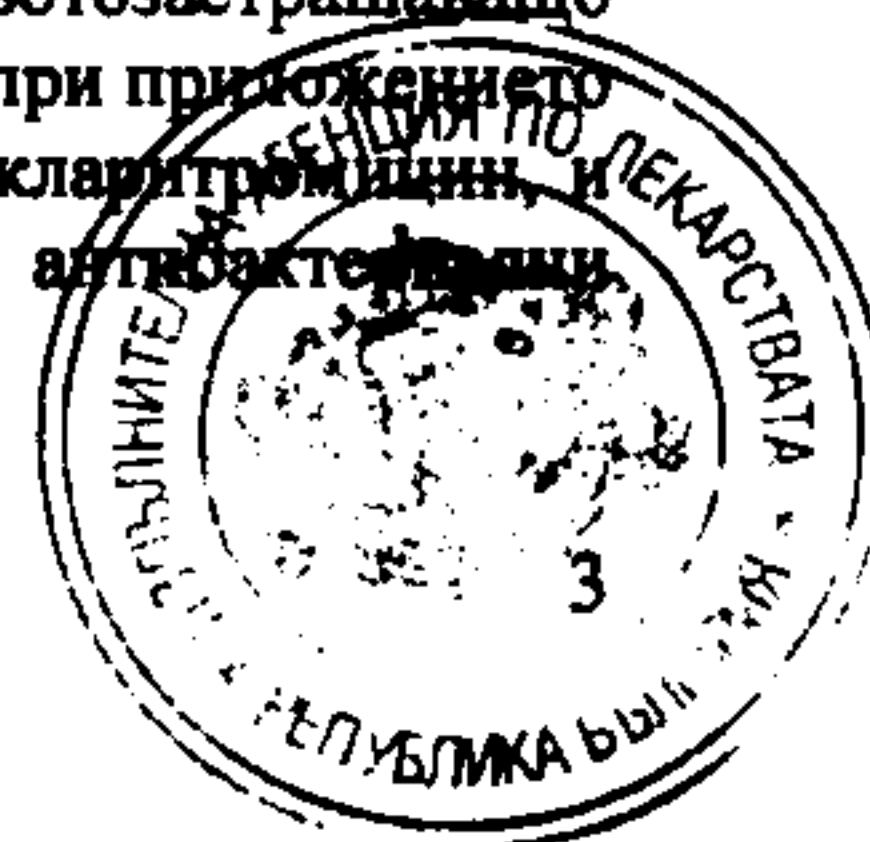
Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без да е направена внимателна оценка на ползата и риска, особено през първите три месеца от бременността.

Дългосрочното приложение, както и при други антибиотици, може да доведе до колонизация с повишен брой на чувствителни бактерии и гъби. Ако се появи суперинфекция, трябва да се започне подходящо лечение.

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

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

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително макролиди и може да варира от леко до животозастрашаващо състояние. Диария, свързана с *Clostridium difficile* (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 *C. Difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложение на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложение на антибактериални лекарствени продукти.

Кларитромицин се екскретира основно чрез черния дроб. Поради това се изисква повишено внимание, когато антибиотикът се приема от пациенти с увредена чернодробна функция. Необходимо е внимание и при приложение на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

Колхицин

При постмаркетинговия опит 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. Съобщавани са смъртни случаи при някои пациенти (вижте точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Повишено внимание се препоръчва при съвместно приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини, като триазолам и интравенозен или оромукосен мидазолам (вижте точка 4.5).

Сърдечно-съдови събития

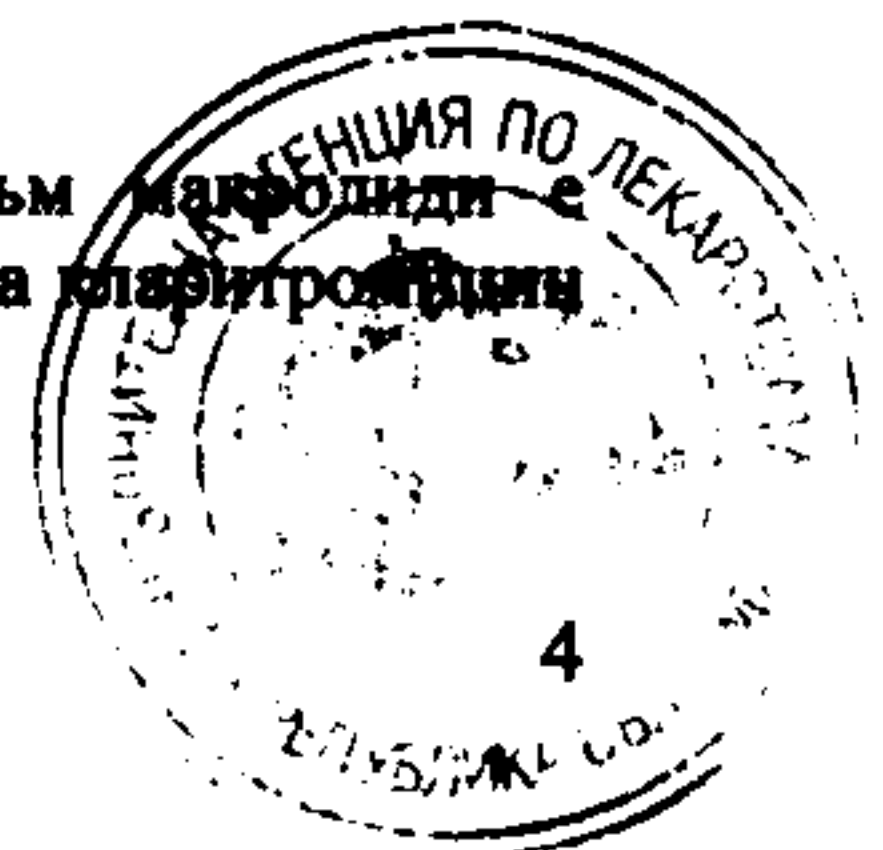
Удължена сърдечна реполаризация и QT интервал, които са свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*) са наблюдавани при лечение с макролиди, включително кларитромицин (вижте точка 4.8). Тъй като следните ситуации могат да доведат до повишен риск от камерни аритмии (включително *torsades de pointes*), кларитромицин трябва да бъде използван с повишено внимание при:

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

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечно-съдови последствия при прилагане на макролиди са показали различни резултати. Някои неинтервенционални проучвания са идентифицирали рядък краткосрочен риск от аритмия, инфаркт на миокарда и сърдечно-съдова 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 pneumonia* към макролиди е необходимо предварително тестване за резистентност при предписване на кларитромицин.



за придобити в обществото пневмонии. При вътреболнични пневмонии кларитромицин трябва да се прилага с допълнителни подходящи антибиотици.

Инфекции на кожата и меките тъкани 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. Поради това е необходимо да се проведат тестове за чувствителност. В случай, при които не могат да бъдат приложени бета-лактамни антибиотици (напр. алергия), други антибиотици като клиндамицин могат да бъдат използвани като лекарство от първи избор. Към момента само за някои от макролидите се счита, че имат роля при някои инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел, и в случай, при които не може да се използва лечение с пеницилини.

В случай на тежки остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (например, остра генерализирана екзантемозна пустулоза (AGEP)), Синдром на Стивънс-Джонсън, 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 при приложение на лекарства, които индуцират цитохром CYP3A4 ензима (вижте точка 4.3).

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Съвместното приложение на кларитромицин и ловастатин и симвастатин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание, когато кларитромицин се предписва съвместно с други статини. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемали кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. В случай, при които съвместното приложение на кларитромицин и статини не може да се избегне, се препоръчва предписването на най-ниската регистрирана доза статин. Може да се обмисли приложението на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) (вижте точка 4.5).

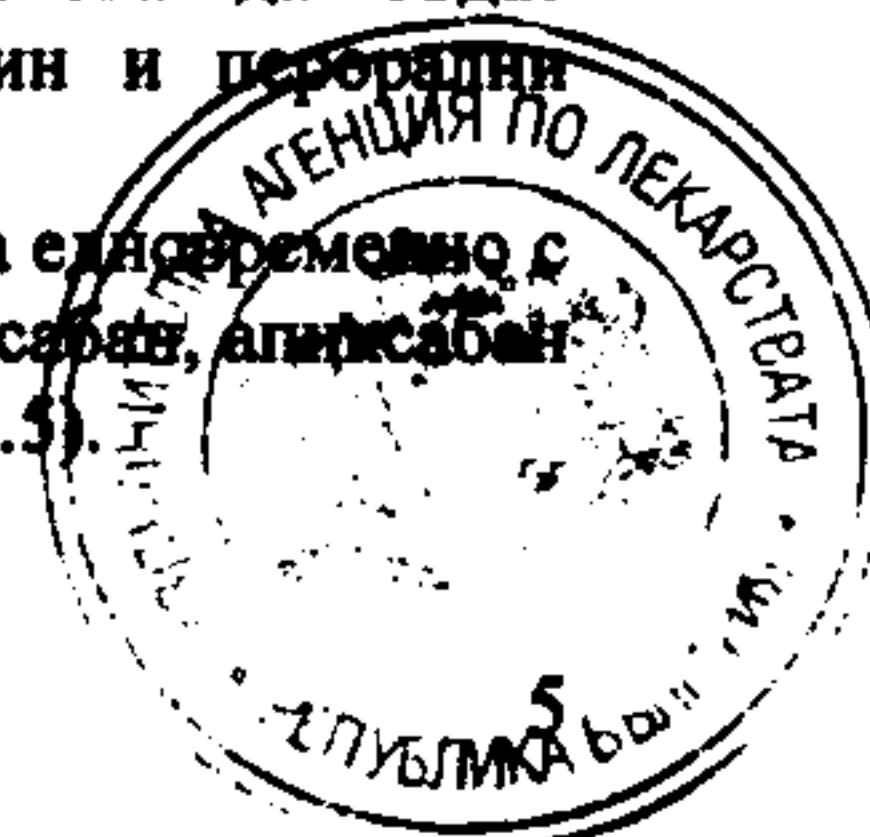
Перорални хипогликемични агенти/ инсулин

Съвместното приложение на перорални хипогликемични лекарства (като сулфонилурейни продукти) и/ или инсулин с кларитромицин може да доведе до значима хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата (вижте точка 4.5).

Перорални антикоагуланти

Съществува риск от сериозна хеморагия и значително повишаване на Международното нормализирано съотношение (INR) и протромбиновото време, когато кларитромицин се приема съвместно с варфарин. INR и протромбиновото време трябва да бъдат проследявани често в периода на съвместен прием на кларитромицин и перорални антикоагуланти.

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



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на посочените по-долу лекарствени продукти е строго противопоказано поради риск от поява на тежки ефекти на лекарствени взаимодействия

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Съобщавани са повишени нива на цизаприд при пациенти, лекувани едновременно с кларитромицин и цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерни фибрилации и полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*). Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемали едновременно кларитромицин и пимозид (вижте точка 4.3).

Съобщавано 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 полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*) (вижте точка 4.3). При клинично проучване при 14 здрави доброволци съвместното приложение на кларитромицин и терфенадин е причинило от двукратно до трикратно повишение на серумните нива на киселия метаболит на терфенадин и до удължаване на QT интервала, който не е довел до никакви клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при съвместно приложение с астемизол и други макролиди.

Ерго алкалоиди

Постмаркетингови съобщения показват, че съвместното 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. Съвместното приложение на кларитромицин и тези лекарствени продукти е противопоказано (вижте точка 4.3).

Перорален мидазолам

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Съвместното приложение на кларитромицин и ловастатин и симвастатин е противопоказано (вижте 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. Има съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали едновременно кларитромицин и тези статини. Ако лечението с кларитромицин не може да се избегне, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде преустановена.

Необходимо е повишено внимание при предписването на кларитромицин със статини. Когато едновременното приложение на кларитромицин и статини не може да бъде избегнато, се препоръчва предписването на най-ниската регистрирана доза статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A4 (например флувастатин). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.



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

Употребата на кларитромицин също така е противопоказана с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, HMG-CoA редуктазни инхибитори, които се метаболизират основно чрез CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхецин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (вж. точка 4.3).

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин, които водят до намалена ефикасност. В допълнение, може да е необходимо да се мониторира плазмените нива на CYP3A4 индуктора, които могат да се повишат поради инхибирането на CYP3A4 от кларитромицин (вижте също продуктова информация за приложените CYP3A4 инхибитори). Съвместното приложение на кларитромицин и рифабутин може да доведе до повишаване на серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на кларитромицин, едновременно с повишен риск от увент.

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

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.

Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

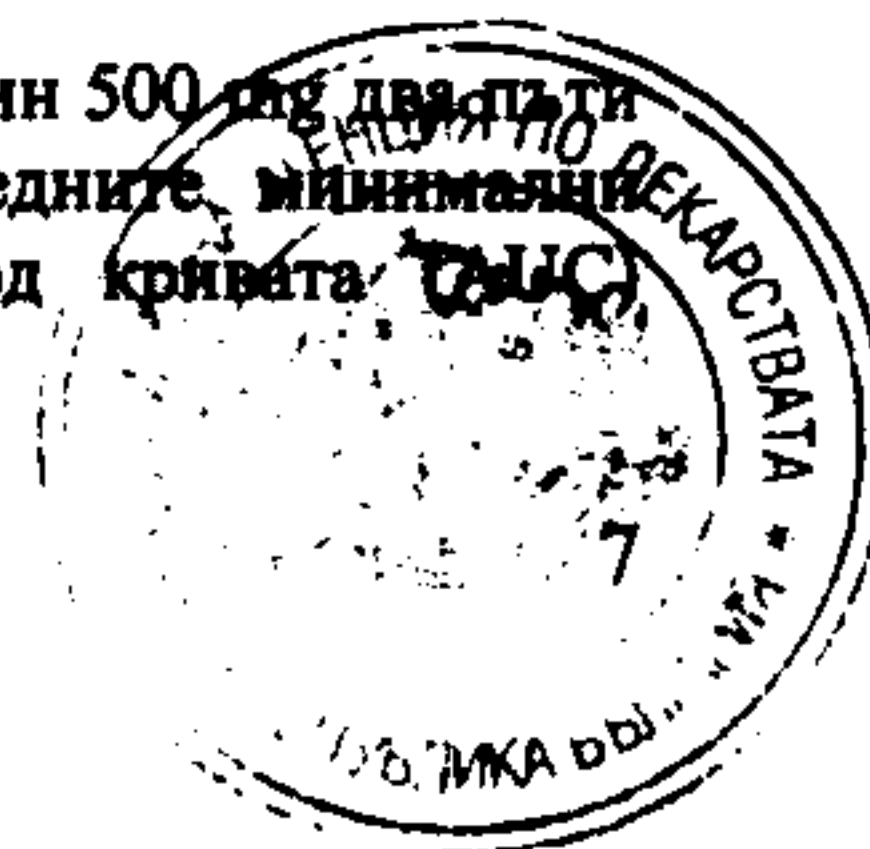
Мощни индуктори на P450 системата като ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да засилят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, като повишават тези на 14-OH- кларитромицин, метаболит, който също е микробиологично активен. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-OH-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде нарушен при съвместно приложение на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин е била понижена от етравирин, но концентрацията на активния метаболит 14-OH-кларитромицин е била повишена. Поради това, че 14-OH-кларитромицин има редуцирана активност към *Mycobacterium avium complex* (MAC), общата активност към този патоген може да бъде нарушена; поради това трябва да се имат предвид алтернативи на кларитромицин за лечение на MAC.

Флуконазол

Съвместното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишение 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 съвместното приложение с флуконазол. Не се налага адаптиране на дозата кларитромицин.

Ритонавир

При фармакокинетично проучване е демонстрирано, че едновременното приложение 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. При съвместно приложение на ритонавир максималната плазмена концентрация (C_{max}) на кларитромицин се повишава с 31%, C_{min} се повишава с 182%, а площта под кривата (AUC) с 77%. 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 понижаване 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 кларитромицин трябва да се понижи с 50%. При пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min дозата кларитромицин трябва да се понижи с 75%. Дози по-високи от 1000 mg дневно не трябва да се прилагат съвместно с ритонавир.

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

Ефекти на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия, базирани на CYP3A4

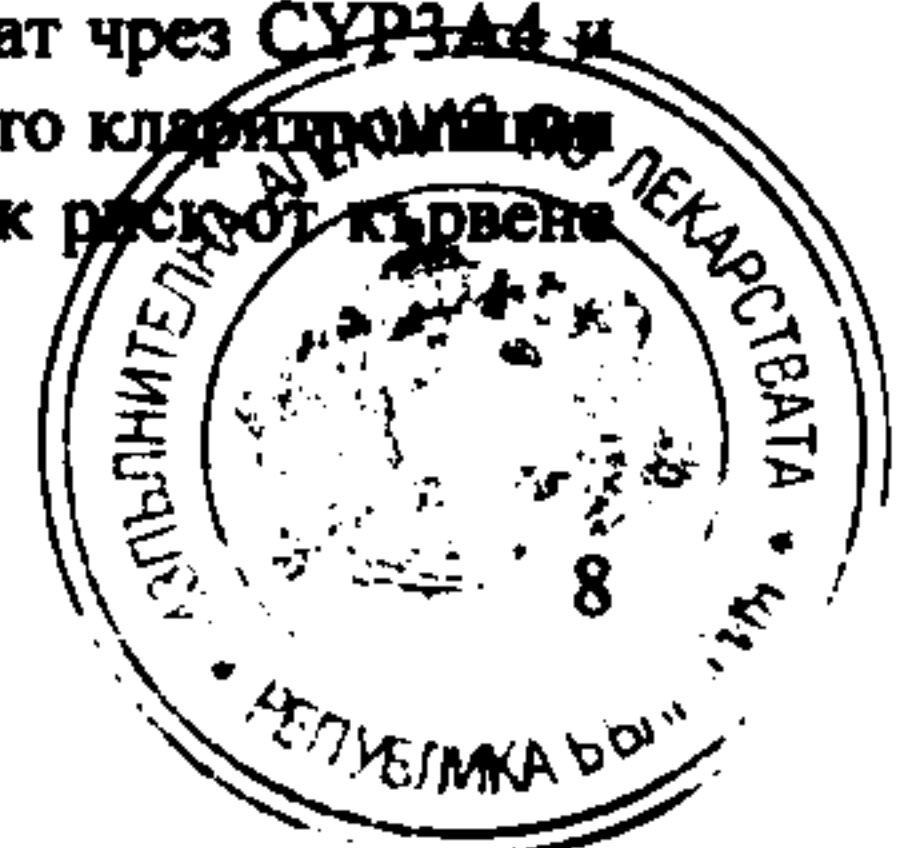
Съвместното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A, и лекарства, метаболизиращи основно с помощта на CYP3A, може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи както терапевтичния, така и нежеланите ефекти на съвместно прилаганото с кларитромицин лекарство. Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на CYP3A, особено ако те имат тесни граници на безопасност (като карбамазепин) и/или се метаболизират екстензивно от този ензим.

Може да се обмисли промяна на дозата, а когато е възможно и редовно проследяване на серумните концентрации на лекарствата, метаболизиращи предимно от CYP3A при пациенти които приемат съвместно кларитромицин.

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

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати за ефлуксния транспортер P-гр. Ривароксабан и аликсабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-гр. Трябва да се обърща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с тези средства, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.4).



Антиаритмици

Има постмаркетингови съобщения за полиморфна камерна тахикардия (*torsades de pointes*), настъпваща при съвместно приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. При съвместно приложение на кларитромицин с тези лекарства, електрокардиограмите трябва да бъдат проследявани за удължаване на QT интервала. По време на лечението трябва да бъдат мониториран серумните нива на лекарствата.

Има постмаркетингови съобщения за хипогликемия при съвместно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Следователно трябва да бъдат мониториран нивата на кръвната захар при съвместно приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични агенти/инсулин

При някои хипогликемични лекарства като натеглинид и репаглинид може да се включи инхибиране на CYP3A ензимите от кларитромицин и това може да причини хипогликемия при съвместно приложение. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни субекти. Равновесните плазмени концентрации на омепразол се повишават (C_{max}, AUC₀₋₂₄ и t_{1/2} се увеличават съответно с 30%, 89% и 34%) при съвместно приложение с кларитромицин. Средната 24-часова стойност на pH е била 5,2, когато омепразол е прилаган самостоятелно, и 5,7, когато омепразол е прилаган съвместно с кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне отчасти от CYP3A, като CYP3A може да бъде инхибиран при едновременното приложение с кларитромицин. Съвместното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил и варденафил обикновено води до повишаване на експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. При съвместно приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване на тяхната доза.

Теофилин, карбамазепин

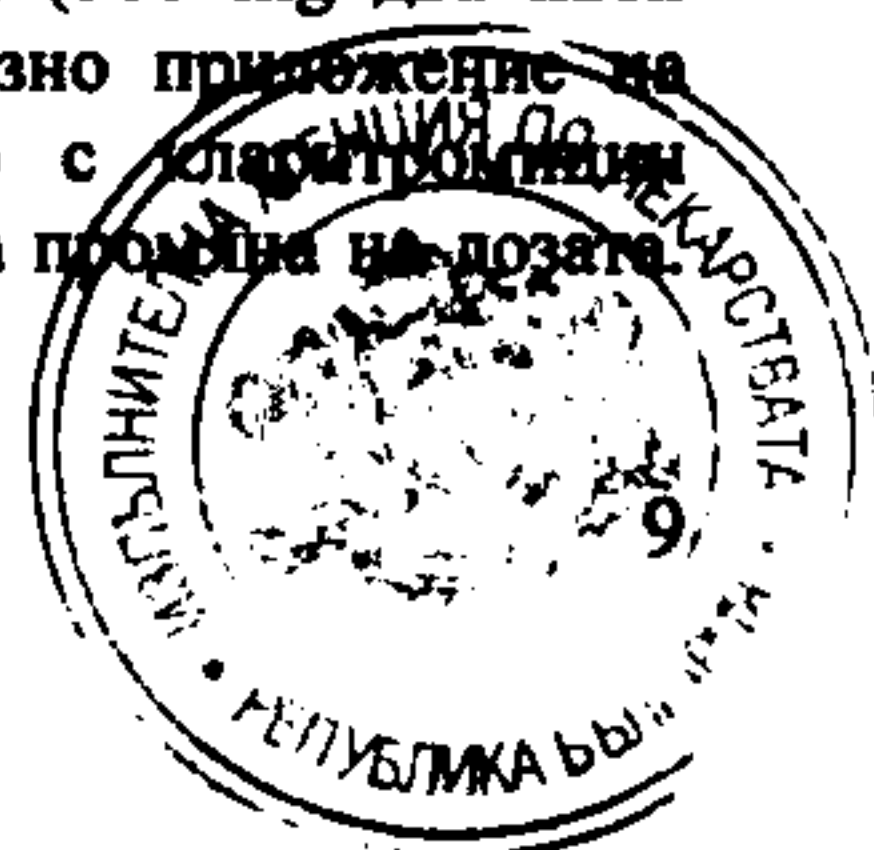
Резултати от клинични проучвания показват, че съществува умерено, но статистически значимо ($p \leq 0,05$) повишение на нивата на циркулиращия теофилин или карбамазепин, когато всяко от тези лекарства се прилага съвместно с кларитромицин.

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 концентрации на толтеродин. Може да е необходимо понижаване на дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори като кларитромицин при популацията на слаби метаболитатори чрез CYP2D6.

Триазолбензодиазепини (като апразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам се прилага съвместно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно) AUC на мидазолам се повишава 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам. При интравенозно приложение на мидазолам заедно с кларитромицин пациентите трябва да бъдат проследявани редовно с оглед евентуална промяна на дозата.



Приложението на мидазолам по оромукозен път, което може да заобиколи пресистемното елиминиране на лекарството е по-вероятно да доведе до взаимодействие подобно на наблюдаваното след интравенозно приложение на мидазолам, отколкото до взаимодействие подобно на това след перорално приложение.

Същите предпазни мерки трябва да се приложат и по отношение на другите бензодиазепини, метаболизиращи от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, чието метаболизиране не зависи от CYP3A (темазепин, нитразепам, лоразепам), не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (като сънливост и обърканост) при съвместно приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите за повишаване на фармакологичните ефекти върху ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Колхицин

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

Дигоксин

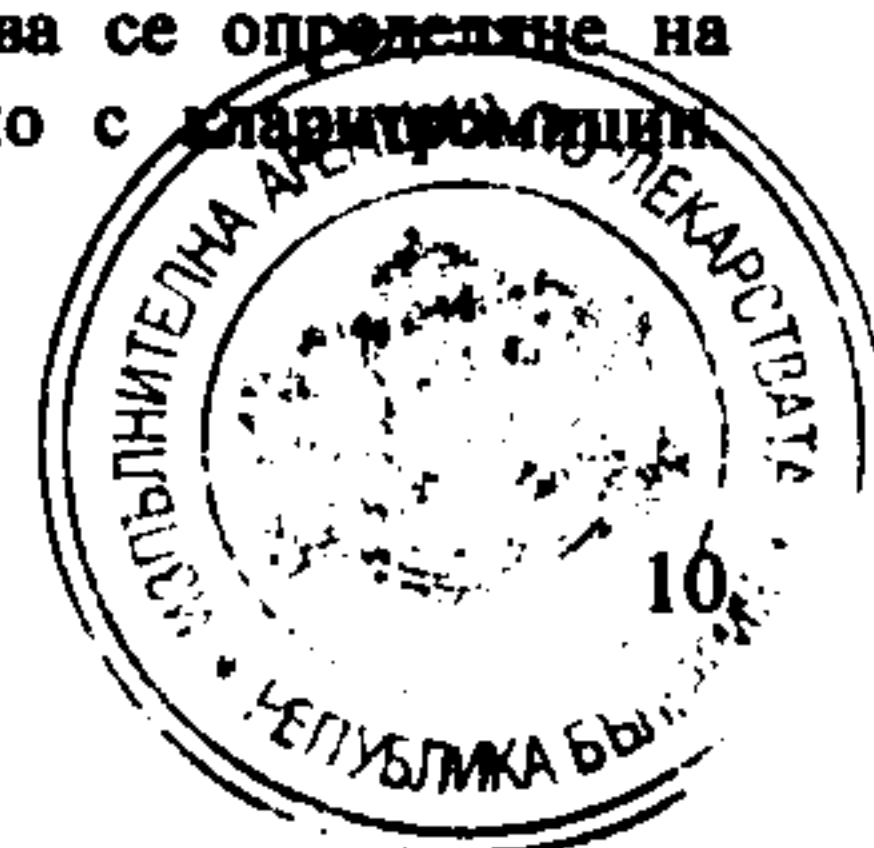
Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При съвместно приложение на кларитромицин и дигоксин, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на суремните концентрации на дигоксин при пациенти, приемали 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, които приемат съвместно дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Съвместното перорално приложение на кларитромицин таблетки и зидовудин при ХИВ-инфектирани възрастни може да доведе до понижено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Тъй като кларитромицин повлиява резорбцията на съвместно приложения перорален зидовудин, това взаимодействие може да се избегне чрез разделяне на дозите кларитромицин и зидовудин за постигане на 4-часови интервали между приема на лекарствата. Това взаимодействие не се появява при ХИВ-инфектирани педиатрични пациенти, които приемат кларитромицин суспензия заедно със зидовудин или дидеоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, когато кларитромицин се прилага чрез интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Налице са спонтанни и публикувани съобщения за взаимодействие на CYP3A4 инхибитори, включително кларитромицин, с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A (като фенитоин и валпроат). Препоръчва се определяне на серумните нива на тези лекарства, когато се прилагат съвместно с кларитромицин. Съобщавано е 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.

Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и съществуват данни за двупосочно взаимодействие. Съвместното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение на експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-OH-кларитромицин, при 28% повишение на AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) дозата на кларитромицин трябва да бъде понижена с 50%. При пациенти с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде понижена с 75% при използване на подходяща лекарствена форма на кларитромицин. Дози кларитромицин от 1000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Блокери на калциевите канали

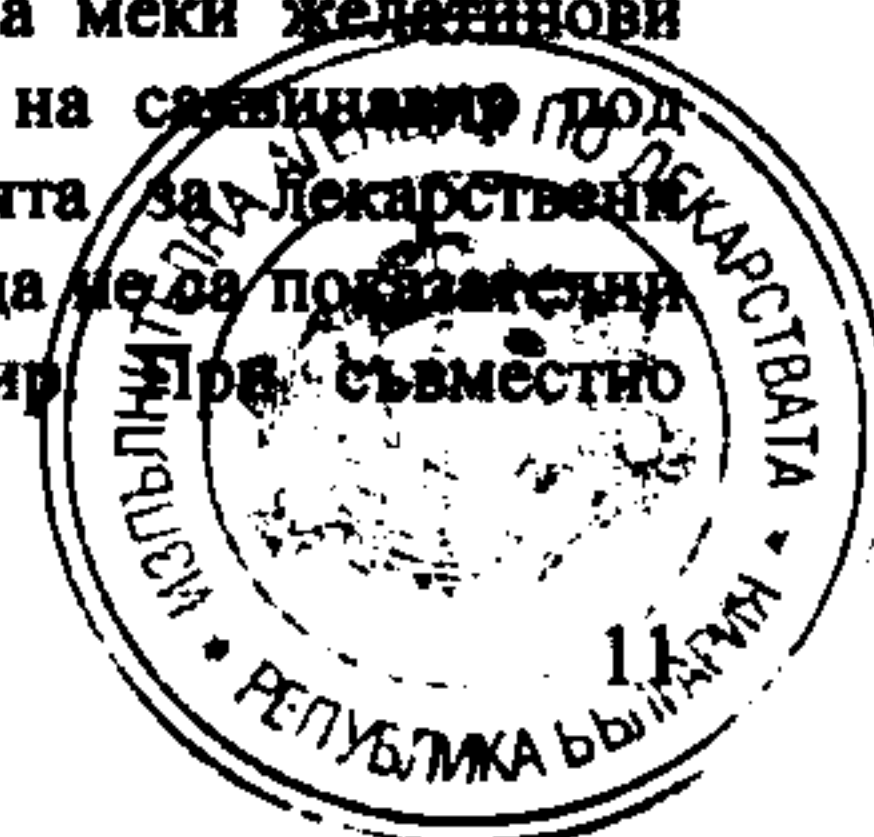
Препоръчва се повишено внимание при съвместно приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (като верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на кларитромицин и на блокерите на калциевите канали може да се повишат, което се дължи на взаимодействието им. При пациенти, приемали съвместно кларитромицин и верапамил са наблюдавани хипотония, брадикардия и лактатна ацидоза.

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

Секвинавир

Кларитромицин и секвинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са доказани двупосочни лекарствени взаимодействия. Съвместното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности в равновесно състояние на AUC и C_{max} на саквинавир съответно 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелно приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били с около 40% по-високи в сравнение с тези при самостоятелно приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата при съвместно приложение на двете лекарства за ограничен период от време в проучваните дози/ лекарствени форми. Данните от проучванията за лекарствени взаимодействия при приложение на меки желатинови капсули може да не са показателни за ефектите при приложение на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията за лекарствени взаимодействия при самостоятелно приложение на саквинавир може да не са показателни за наблюдаваните ефекти при лечение със саквинавир/ ритонавир.



приложение на саквинавир и ритонавир трябва да бъдат отчетени потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин (вижте 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 опита при хора, не може да се изключи вероятността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие. В някои обсервационни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на друг антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати.

Поради това по време на бременност кларитромицин не се препоръчва без да е направена внимателна оценка на ползата спрямо риска.

Кърмене

Безопасността 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, коригираната според теглото на майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с лечение с кларитромицин при възрастни и деца са болка в корема, диария, гадене, повръщане и промени във вкуса. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензитет и са в съответствие с познатия профил на безопасност на макролидните антибиотици.

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

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

Реакциите, за които се счита, че са поне възможно свързани с кларитромицин са описани по системо-органната класификация и са определени по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност, там където сериозността може да бъде оценена.



Система орган клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (*не може да бъде установена от наличните данни)
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидиаза, гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинална инфекция	Псевдомембранозен колит, еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , еозинофилия ⁴	Агланулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактоидна реакция ¹ , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъния	Тревожност, нервност ³	Психотични нарушения, обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, промяна във вкуса	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 интервал при ЕКГ, екстрасистоли ¹ , палпитации	Полиморфна камерна тахикардия (Torsades de pointes), камерна тахикардия, камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация ¹		Хеморагия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , епистаксис ² , белодробен емболизъм ¹	



Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, болка в корема	Езофагит ¹ , гастроинтестинална рефлуксна болест ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, подуване на корема ⁴ , констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Абнормен чернодробен функционален тест	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамил трансфераза ⁴	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , сърбеж, уртикария, макулопапулозен обрив ³	Остра генерализирана екзантемозна 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			Мускулни спазми ³ , мускулно-скелетна скованост ¹ , миялгия ²	Рабдомиолиза ^{**2} , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта ¹ , повишена урея в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране ¹	Болка на мястото на инжектиране ¹ , възпаление на мястото на инжектиране ¹	Неразположение ⁴ , пирексия ³ , астения, болка в гърдите ⁴ , втрисане ⁴ , умора ⁴	



Изследвания			Абнормно съотношение албумин глобулин ¹ , повишена алкална фосфатаза в кръвта ⁴ , повишена лактат дехидрогеназа в кръвта ⁴	Повишен INR, удължено протромбиново време, необичаен 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-следствена връзка с експозицията към лекарството. Експозицията на пациентите се предполага да е по-голяма от 1 милиард дни пациенто-лечение с кларитромицин.

**В някои случаи на рабдомиолиза кларитромицин е прилаган съвместно с други лекарства, за които е известно, че са свързани с появата на рабдомиолиза (като статини, фибрати, колхицин и алопуринол).

¹НЛР, съобщавани само за прах за инжекционен разтвор

²НЛР, съобщавани само за таблетки с изменено освобождаване

³НЛР, съобщавани само за гранули за перорална суспензия

⁴НЛР, съобщавани само за филмираните таблетки с незабавно освобождаване

Честотата, видът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите като при възрастни.

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН или 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 1000 mg обща дневна доза, най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене, повръщане, промяна във вкуса, болка в корема, 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 1000 mg кларитромицин дневно са имали сериозно повишени нива на SGOT и SGPT и абнормно нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. Нисък процент пациенти са имали повишени нива на урея.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417



уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Получените съобщения показват, че приемът на големи количества кларитромицин може да предизвиква стомашно-чревни симптоми. Съществува съобщение за поглъщане на 8 g кларитромицин от пациент с анамнеза за биполарно разстройство, който е проявил нарушен ментален статус, параноидно поведение, хипокалемия и хипоксемия.

Овластяване на симптомите

Нежеланите реакции, придружаващи предозирането трябва да бъдат третирани със стомашна промивка и с поддържащи средства. Както при останалите макролиди, хемодиализата и перитонеалната диализа, не се очаква да повлияят значимо серумните нива на кларитромицин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Кларитромицин е полусинтетичен макролиден антибиотик, получен чрез замяна на СН3О група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромицино лактонен пръстен. По-конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А. Белият до почти бял прах е горчив, практически без миризма, по същество неразтворим във вода и слабо разтворим в етанол, метанол и ацетонитрил. Неговото молекулно тегло е 747,96.

Микробиология

Кларитромицин упражнява антибактериалното си действие чрез свързване с 50s рибозомната субединица на чувствителните бактерии и потиска протеиновата синтеза. Кларитромицин демонстрира отлична *in vitro* активност срещу стандартни щамове бактерии на клинични изолати. Той притежава много мощно антибактериално действие срещу широк спектър от аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Минималните инхибиторни концентрации (MIC) на кларитромицин като цяло са с едно log₂ 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* тип 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 неферментиращи 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.

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми:

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Други микроорганизми:

Mycoplasma pneumonia
Chlamydia pneumonia (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 на метицилин-резистентните стафилококи са резистентни и към кларитромицин.

Helicobacter

Helicobacter pylori

H. Pylori е изолиран в култури, получени преди терапията, като кларитромицин МИК 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; дължащи се на тези микроорганизми, не са установени при задоволителни и добре контролирани клинични изпитвания.

Аеробни Грам-положителни микроорганизми:

Staphylococcus agalactiae
Streptococci (Група C, F, G)
Varidans група streptococci

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми:

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми:

Clostridium perfringens
Peptococcus niger



Propionibacterium acnes

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми:

Bacteroides melaninogenicus

Спирохети:

Borrelia burgdorferi

Кампилобактер:

Camphylobacter 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. pylori*, срещу който е два пъти по-активен. Изходното вещество и 14-ОН метаболитът упражняват адитивен или синергичен ефект върху *H. influenza in vitro* и *in vivo*, в зависимост от бактериалните щамове.

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

Тестове за чувствителност

Количествени методи, които изискват измерването на зонов диаметри, дават най-точните преценки за чувствителността на бактериите към антимикробни лекарства. Една препоръчана процедура използва дискове, напоени с 15 µg кларитромицин, за изследване на чувствителността (дифузионен тест на Кърби-Бауер); интерпретирането корелира диаметрите на инхибиторната зона на този дисков тест с МИК стойностите на кларитромицин. МИК стойностите се определят чрез бульонен или агар дилуционен метод. При тези процедури съобщение от лабораторията за „чувствителни“ показва, че инфектиращият организъм вероятно ще отговори на терапията. 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.

Клинични изпитвания

Helicobacter pylori силно се асоциира с пептична язвена болест. Деветдесет (90) до 100% от пациентите с дуоденални язви са инфектирани с този патоген. Ерадикацията на *H. pylori* показва намаляване на честотата на повторна поява на дуоденалната язва, като по този начин намалява нуждата от поддържане на антисекторна терапия.

Тройна терапия при дуоденална язвена болест



При добре контролирано двойносляпо проучване при пациенти с *H. pylori* инфектирана дуоденална язва са получавали тройна терапия с кларитромицин 500 mg два пъти дневно, амоксицилин 1000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg дневно за десет дни или двойна терапия с кларитромицин 500 mg три пъти дневно и омепразол 40 mg дневно за 14 дни. *H. pylori* е ерадикиран при 90% от пациентите, получаващи тройна терапия с кларитромицин, и при 60% от пациентите, получаващи двойна терапия.

В независимо проучване пациенти, инфектирани с *H. pylori*, получават терапия за ерадикация с кларитромицин 500 mg два пъти дневно в комбинация с амоксицилин 1000 mg и омепразол 20 mg дневно (Група А) или омепразол 20 mg два пъти дневно (Група В) за седем дни. При тези пациенти, които преди това не са лекувани с анти-*H. pylori* терапия *H. pylori* е ерадикиран при 86% (95% CI=69-95) от пациентите в Група А и 75% (95% CI=62-85) от пациентите в Група В, като разликата не е била статистически значима.

В открито проучване *H. pylori* инфектирани пациенти с дуоденална язва или неизявена диспепсия (NUD) получават лечение с ерадикация на кларитромицин 500 mg два пъти дневно, лансопразол 30 mg два пъти дневно плюс амоксицилин 1000 mg два пъти дневно за десет дни. При анализа на всички лекувани пациенти *H. pylori* е ерадикиран при 91% от пациентите.

Двойна терапия на дуоденална язва

При добре контролирани двойнослепи проучвания пациенти с *H. pylori* инфектирани дуоденални язви получават лечение с ерадикация на кларитромицин 500 mg три пъти дневно и омепразол 40 mg дневно за 14 дни, последвано от омепразол 40 mg (Проучване А) или омепразол 20 mg (Проучване В, С и D) дневно за още 14 дни; пациентите във вяска контролна група получават само омепразол за 28 дни. В проучване А *H. pylori* е ерадикиран при повече от 80% от пациентите, които са получили кларитромицин и омепразол, и само при 1% от пациентите, получили само омепразол. В проучвания В, С и D комбинираната честота на ерадикация е над 70% (анализ, подлежащ на клинична оценка) при пациенти, получили кларитромицин и омепразол, и под 1% от пациентите, получили само омепразол. При всяко проучване честотата на язвен рецидив след шест месеца е статистически по-ниска при пациентите, лекувани с кларитромицин и омепразол в сравнение с пациентите, получили само омепразол.

В сляпо за изследователя проучване пациенти, инфектирани с *H. pylori*, получават лечение за ерадикация с кларитромицин 500 mg три пъти дневно в комбинация с лансопразол 60 mg/дневно в единична или разделени дози за 14 дни. Комбинираната честота на ерадикация е над 60%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кинетиката на орално приложение на кларитромицин е широко проучена при няколко животински вида и при възрастни хора. Тези проучвания показват, че кларитромицин се абсорбира бързо с абсолютна бионаличност приблизително 50%. Открита е ниска или липсваща непредвидена акумулация, а метаболитната диспозиция не се променя при нито един от видовете след множество дозирание. Приемът на храна непосредствено преди дозирането повишава бионаличността на кларитромицин средно с 25%. Като цяло това повишение е слабо и трябва да има малка клинична значимост при препоръчаните режими на дозирание. Следователно кларитромицин може да бъде прилаган при наличие или отсъствие на храна.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране



In vitro

In vitro проучванията показват, че свързването на кларитромицин с протеини в човешката плазма е средно около 70% при концентрации от 0,45 до 4,5 µg/ ml. Понижение в свързването до 44% 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

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

Здрави индивиди

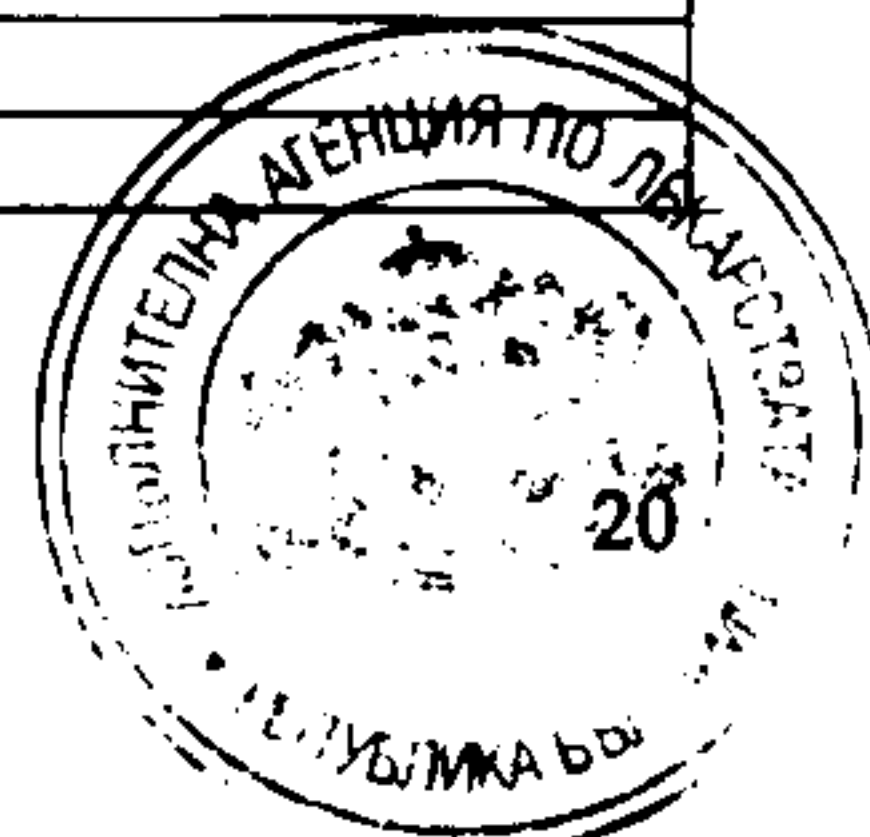
С дозиране два пъти дневно от 250 mg равновесното състояние на пиковата плазмена концентрация се достига за два до три дни и средно 1 µg/ ml за кларитромицин и 0,1 µg/ ml за 14-ОН-кларитромицин, докато елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са съответно три до четири часа и пет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

При възрастни хора, на които са давани единични орални дози от 250 mg или 1200 mg кларитромицин, уринната екскреция представлява 37,9% за по-ниската доза и 46,0% за по-високата доза. Фекалната елиминация представлява 40,2% и 29,1% (това включва индивид със само една фекална проба, съдържаща 14,1%) от тези съответни дози.

Пациенти

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

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



Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

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

*Инфекции с *Mycobacterium avium**

Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин, наблюдавани след приложение на дози от 500 mg кларитромицин на всеки 12 часа при възрастни пациенти с ХИВ инфекция, са подобни на тези, наблюдавани при здрави индивиди. Все пак при по-високите дози, които могат да бъдат необходими за лечението на инфекциите с *Mycobacterium avium*, концентрациите на кларитромицин са значително по-високи от тези, наблюдавани при обичайните дози. При възрастни пациенти, инфектирани с ХИВ, които приемат 1000 mg и 2000 mg на ден в две разделени дози, C_{max} стойностите на кларитромицин в равновесно състояние варират от 2 до 4 $\mu\text{g/ml}$ и 5 до 10 $\mu\text{g/ml}$ съответно. Елиминационните полуживоти изглеждат удължени при тези по-високи дози в сравнение с тези, наблюдавани при обичайните дози при здрави индивиди. По-високите плазмени концентрации и по-дългите елиминационни полуживоти, наблюдавани при тези дози, са в съответствие с известната нелинейност на фармакокинетиката на кларитромицин.

Съвместно приложение с омепразол

Проведено е фармакокинетично проучване с кларитромицин 500 mg три пъти дневно и омепразол 40 mg веднъж дневно. Когато се прилага единствено 500 mg кларитромицин на



всеки 8 часа, средната стойност на C_{max} в равновесно състояние е приблизително $3.8 \mu\text{g/ml}$, а средната стойност на C_{min} е приблизително $1.8 \mu\text{g/ml}$. Средната AUC_{0-8} за кларитромицин е $22.9 \mu\text{g/час/ml}$. T_{max} и полуживотът са 2,1 и 5,3 часа, съответно, когато кларитромицин се дозира 500 mg три пъти дневно.

В същото проучване, когато кларитромицин 500 mg три пъти дневно се прилага с омепразол 40 mg веднъж дневно е наблюдавано повишение на полуживота и AUC_{0-24} на омепразол. Общо за всички индивиди средната AUC_{0-24} на омепразол е с 89% по-голяма, а средната хармонична стойност на $T_{1/2}$ на омепразол е с 34% по-голяма, когато омепразол се прилага с кларитромицин, отколкото ако се прилага самостоятелно. Когато кларитромицин се прилага с омепразол, C_{max} в равновесно състояние, C_{min} и AUC_{0-8} на кларитромицин се повишават съответно с 10%, 27% и 15%, спрямо достигнатите стойности, когато кларитромицин се прилага с плацебо.

В равновесно състояние концентрациите на кларитромицин в стомашната лигавица 6 часа след дозирането са приблизително 25 пъти по-високи за кларитромицин/ омепразол групата в сравнение с групата само с кларитромицин. Шест часа след дозирането средните стомашни тъканни концентрации на кларитромицин са приблизително 2 пъти по-високи, когато кларитромицин е прилаган с омепразол спрямо приложението на кларитромицин с плацебо.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра, подостра и хронична токсичност

Извършени са проучвания при мишки, плъхове, кучета и/ или маймуни с перорално приложен кларитромицин. Продължителността на приложение варира от единична перорална доза до повторяемо ежедневно 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 дневно за 14 последователни дни или на 35 mg/kg дневно за един месец. Също така не са наблюдавани нежелани ефекти при плъхове, изложени на 75 mg/kg дневно за един месец, на 35 mg/kg дневно за три месеца или на 8 mg/kg дневно за шест месеца. Кучетата са по-чувствителни към кларитромицин, като толерират 50 mg/kg дневно за 14 дни, 10 mg/kg дневно за един и три месеца и 4 mg/kg дневно за шест месеца без странични ефекти.

Основните клинични белези при токсични дози в тези проучвания включват повръщане, слабост, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност. Две от десетте маймуни, получаващи 400 mg/kg дневно, умират на осмия лечебен ден; жълто оцветени фекалии са отделени при няколко изолирани случая от някои от оцелелите маймуни, на които е давана доза от 400 mg/kg дневно 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 повишение на серумните концентрации на алкална фосфатаза, аланин и аспартат аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза и/ или лактат дехидрогеназа. Преустановяването прима 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 и/или слезина и лакримация, последващи близки до терапевтичните дози, са наблюдавани само при кучета. При масивна доза от 400 mg/kg дневно някои кучета и маймуни развиват потъмняване на роговичката и/или оток.



Фертилитет, репродукция и тератогенност

Прочувания на фертилитета и репродукцията показват, че дневни дози от 150 до 160 mg/kg дневно при мъжки и женски плъхове не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилитета, раждането и броя и жизнеността на потомството. Две проучвания за тератогенност при плъхове *Wistar (p.o.)* и *Sprague-Dawley (p.o и i.v.)*, едно проучване при новозеландски бели зайци и едно проучване при маймуни макак не демонстрират каквато и да е тератогенност на кларитромицин. Само в едно допълнително проучване при *Sprague-Dawley* плъхове при подобни дози и практически подобни условия се открива много ниска, статистически незначима честота (приблизително 6%) на сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени в колонията. Две проучвания при мишки също показват променлива честота на цепнато небце (3 до 30%) след дози 70 пъти над горната граница на обичайната дневна клинична доза при хора (500 mg два пъти дневно), но не и при 35 пъти максималната дневна 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 10 пъти над горната граница на обичайната дневна доза при хора (500 mg два пъти дневно), започвайки от 20 гестационен ден. Този ефект се отдава на майчина токсичност на лекарството при много високи дози. Допълнително проучване при бременни маймуни при дози приблизително 2,5 до 5 пъти максималната планирана дневна доза не показва конкретна опасност за плода.

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

Мутагенност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, повидон, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, талк, хипромелоза, пропилен гликол, сорбитан олеат, ванилия, хинолоново жълто (E104), титаниев диоксид (E171), хидроксипропил целулоза, сорбинова киселина.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност



3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в PVC/PVDC-AL блистери. Кутии от 12, 14 и 20 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupolleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Клеримед 250 mg:

Reg. №: 20060330

Клеримед 500 mg:

Reg. №: 20060331

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

Дата на първо разрешаване: 07 юли 2006 г.

Дата на последно подновяване: 26 октомври 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

