

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клабакс 500 mg филмирани таблетки
Klabax 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Филмирани таблетки за перорална употреба с овална, биконвексна форма, бледожълти на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Следва да се имат предвид официалните препоръки за правилна употреба на антимикробни продукти.

Кларитромицин е показан при възрастни и деца на 12 и повече години.

Кларитромицин е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми:

- Инфекции на долните дихателни пътища, например: остър и хроничен бронхит, пневмония.
- Инфекции на горните дихателни пътища, например фарингит и синусит.
- Инфекции на кожата и меките тъкани с лека до умерена степен на тежест.

Кларитромицин е подходящ за начална терапия на респираторни инфекции, придобити в обществото, и е показал активност *in vitro* срещу обичайни и атипични респираторни патогени, както е дадено в точка 5.1.

При потискане на стомашната киселинност чрез омепразол или лансопразол, кларитромицин е показан за ерадикация на *H. pylori* при пациенти с язва на дванадесетопръстника (виж точка 4.2).

Кларитромицин е активен срещу следните организми *in vitro*:

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни); *Streptococcus pyogenes* (Група А бета-хемолитични стрептококи); алфа-хемолитични стрептококи (групата на *viridans* стрептококи); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грам-отрицателни бактерии: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Микоплазми: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Други организми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030442
Разрешение №	ВГ/МА/МР - 64998 / 29-03-2024
Одобрение №	



Анаероби: чувствителни към макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин притежава бактерицидна активност срещу някои бактериални видове. Това включва организмите: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* и *Campylobacter spp.*

Активността на кларитромицин срещу *H. pylori* е по-висока при неутрално, отколкото при кисело рН.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациенти с инфекции на дихателните пътища/кожата и меките тъкани:

Възрастни: Обичайната доза е 250 mg два пъти дневно, въпреки че при тежки инфекции дозата може да се увеличи на 500 mg два пъти дневно. Продължителността на лечението обикновено е от 6 до 14 дни.

Педиатрична популация

Деца над 12 години: както при възрастни.

Деца под 12 години: Таблетките не са подходящи за деца под 12 години.

Ерадикация на *H. pylori* при пациенти с язва на дванадесетопръстника (за възрастни):

Продължителността на лечението е от 6 до 14 дни.

Тройна комбинация: Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с ланзопразол 30 mg два пъти на ден трябва да се приемат с амоксицилин 1000 mg два пъти на ден.

Тройна комбинация: Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с ланзопразол 30 mg два пъти на ден трябва да се приемат с метронидазол 400 mg два пъти на ден.

Тройна комбинация: Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с омепразол 40 mg дневно трябва да се приемат с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно или метронидазол 400 mg два пъти на ден.

Тройна комбинация: Кларитромицин 500 mg два пъти на ден трябва да се приема в комбинация с амоксицилин 1000 mg два пъти на ден и омепразол 20 mg на ден.

Двойна комбинация: Обичайната доза на кларитромицин е 500 mg три пъти дневно. Кларитромицин трябва да се приема с перорален омепразол 40 mg веднъж дневно. Основното проучване е проведено с омепразол 40 mg веднъж дневно, приеман в продължение на 28 дни. Подкрепящи изследвания са направени с омепразол 40 mg веднъж дневно, приеман в продължение на 14 дни.

Пациенти в старческа възраст:

Както при възрастни.

Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с бъбречно увреждане с креатининов клирънс под 30 mL/min дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни при тези пациенти.



Тъй като таблетката не може да се раздели и дозата не може да бъде намалена на по-малко от 500 mg дневно, Клабакс 500 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с увредена чернодробна функция приложението на този антибиотик следва да става внимателно.

Начин на приложение

Таблетките кларитромицин могат да се приемат без да се отчита режимът на хранене, тъй като храната не повлиява степента на бионаличност (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

Противопоказано е съвместното приложение на кларитромицин с някой от изброените лекарствени продукти: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, тъй като това може да предизвика удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение с тикагрелор, ивабрадин или ринолазин е противопоказано.

Едновременното приложение на кларитромицин с перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

Съвместното приложение на кларитромицин и ерго производни (ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да предизвика ерго токсичност.

Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с анамнеза за удължаване на QT-интервала (вродено или доказано придобито удължаване на QT-интервала) или сърдечна камерна аритмия, включително *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не трябва да се използва съвместно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици), които се метаболизират предимно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия поради риск от удължаване на QT-интервала).

Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти, които страдат от тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречни нарушения.

Подобно на останалите мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не бива да се прилага при пациенти, употребяващи колхицин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без внимателно да прецени съотношението полза/риск, особено по време на първите три месеца на бременността (вж. точка 4.6).



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

Кларитромицин се елиминира главно през черния дроб. Затова прилагането на този антибиотик при пациенти с нарушена чернодробна функция следва да става внимателно. Необходимо е повишено внимание при прилагане на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция.

Съобщава се за случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо чернодробно заболяване или може да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, пруритус или болезнен корем.

Съобщава се за псевдомембранозен колит при употребата на почти всички антибактериални средства, включително макролиди и степента на тежест може да варира от лек до животозастрашаващ колит. Диария, асоциирана с *Clostridium difficile* (CDAD), е докладвана при употребата на почти всички антибиотици, включително и кларитромицин, като степента на тежест може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства уврежда нормалната флора на колона, което може да доведе до свръхрастеж на *Clostridium difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получават диария след употреба на антибиотик. Следва да се сменя подробна анамнеза, тъй като CDAD е докладвана и повече от два месеца след прилагане на антибактериални агенти. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кларитромицин независимо от указанията. Необходимо е да се извърши микробиологично изследване и да се започне адекватно лечение. Трябва да се избягват лекарства, инхибиращи перисталтиката.

Налични са постмаркетингови доклади за колхицинова токсичност при едновременна употреба на колхицин и кларитромицин, особено при пациенти в старческа възраст, като в някои случаи тази токсичност се е появила при пациенти с бъбречна недостатъчност. Регистрирани са смъртни случаи при някои от тези пациенти (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини като триазолам и мидазолам (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено с аминогликозиди. Трябва да се извършва мониториране на вестибуларния апарат и слуховата функция по време и след лечението.

Сърдечносъдови събития

По време на лечение с макролиди, включително кларитромицин, е наблюдавано удължаване на сърдечната реполяризация и QT-интервала, които водят до риск от сърдечна аритмия и *torsades de pointes* (вж. точка 4.8). Тъй като последващите събития биха могли да доведат до увеличаване риска от вентрикуларни аритмии (включително *torsades de pointes*), кларитромицин трябва да се прилага внимателно при:

- пациенти с коронарно артериално заболяване, тежка сърдечна недостатъчност, нарушения в проводимостта или клинично значима брадикардия;
- кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.3);
- пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на кларитромицин с астемизол, цизарпид, пимозид и терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с вродено или доказано придобито удължаване на QT-интервала или анамнеза за вентрикуларна аритмия (вж. точка 4.3).



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

Пневмония: с оглед на развиващата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, е важно да се направи тест за чувствителност, когато се предписва кларитромицин за пневмония, придобита в обществото. При вътреболнична пневмония, кларитромицин трябва да се използва в комбинация с допълнителни подходящи антибиотици.

Инфекции на кожата и меките тъкани с лека до умерена степен на тежест: тези инфекции най-често са причинени от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, и двете от които могат да бъдат резистентни към макролиди. Затова е важно да се направи тест за чувствителност. В случаите, когато не могат да се използват бета лактамини антибиотици (например алергия), други антибиотици като клиндамицин може да са лекарства на първи избор. В момента се счита, че макролидите играят роля само при някои инфекции на кожата и меките тъкани, като тези, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел и в случаите, когато не може да се използва лечение с пеницилин.

В случай 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 или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), лечението с кларитромицин трябва да бъде преустановено незабавно и спешно да се започне подходящо лечение.

Кларитромицин следва да се прилага с внимание при пациенти, лекувани с индуктори на ензима цитохром CYP3A4 (виж точка 4.5).

HMG-CoA-редуктазни инхибитори (статици): едновременно приложение на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3). Повишено внимание е необходимо при изписването на кларитромицин и други статини. Докладвана е рабдомиолиза при пациенти, приемащи кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на миопатия. Когато едновременно приложение на кларитромицин със статини не може да се избегне, е препоръчително да се предписва статин в най-ниската му регистрирана доза. Може да се обмисли употребата на статин, който не е зависим от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) (виж точка 4.5).

Перорални хипогликемични агенти/инсулин: едновременно приложение на кларитромицин и перорални хипогликемични лекарствени продукти (като сулфонилурейни) и/или инсулин може да доведе до значителна хипогликемия. Препоръчва се внимателно мониториране на глюкозата (вж. точка 4.5).

Перорални антикоагуланти: има риск от сериозно кървене и значително повишение на международно нормализирано отношение (INR) и протромбиновото време, когато кларитромицин се прилага едновременно с варфарин (вж. точка 4.5). INR и протромбиновото време трябва да се мониторира често, докато пациентите получават едновременно кларитромицин и перорални 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).

Прилагане на антибиотици, вкл. кларитромицин, за лечение на инфекция, предизвикана от *H. pylori*, може да селектира резистентни към кларитромицин микроорганизми.



Продължителната употреба на кларитромицин, както и на други антибиотици, може да доведе до свръхрастеж на резистентни бактерии или гъби. Ако възникне суперинфекция, необходимо е да се проведе подходящо лечение.

Трябва да се обърне внимание на възможността за кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни лекарства, както и с линкомицин и клиндамицин.

Това лекарство съдържа хинолиново жълто (E104), което може да предизвика алергични реакции.

Клабакс съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Използването на следните лекарства е строго противопоказано, поради възможността от развитие на тежки лекарствени взаимодействия:

Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

Повишени нива на цизаприд са били докладвани при пациенти, приемащи кларитромицин и цизаприд едновременно. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Има съобщения, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, водещо до повишаване нивата на терфенадин, което в някои случаи се свързва със сърдечни аритмии като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В едно проучване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до дву-трикратно увеличение на серумното ниво на киселия метаболит на терфенадин и удължаване на QT-интервала, което не е довело до никакъв клинично откриваем ефект. Подобни ефекти са наблюдавани при едновременно приложение на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетингови съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин с ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерго токсичност, характеризираща се с вазоспазм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително на централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин и тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Мидазолам, приложен перорално

При едновременното приложение на мидазолам и кларитромицин (500 mg два пъти дневно), частта под кривата (AUC) на мидазолам е била увеличена 7 пъти след перорално приложение на мидазолам. Едновременното приложение на мидазолам и кларитромицин е противопоказано.

HMG-CoA-редуктазни инхибитори (статици)

Едновременното приложение на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират преимуществено от CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация с риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Докладвани са случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи кларитромицин едновременно с тези статини. Ако лечението с кларитромицин не може да бъде избегнато, то терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде преустановена до приключване курса на лечение с кларитромицин.



Предписването на кларитромицин със статини трябва да се извършва с повишено внимание. Когато едновременното приложение на кларитромицин със статини не може да се избегне, препоръчително е да се предписва статин в най-ниската му регистрирана доза. Може да се обмисли употребата на статин, който не е зависим от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин). Пациентите трябва да бъдат мониторирани за признаци и симптоми на миопатия.

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.

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион), индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин и намалена ефикасност. Освен това, може да е необходимо мониториране на плазмените нива на CYP3A индуктора, които може да се увеличат, поради инхибиране на CYP3A от кларитромицин (вж. съответната продуктова информация за приемането на CYP3A4 инхибитори). Едновременното прилагане на рифабутин и кларитромицин води до увеличаване на серумните нива на рифабутин и намаляване тези на кларитромицин, както и до повишен риск от увеит.

За следните лекарства е известно или се подозира, че засягат плазмените концентрации на кларитромицин; може да се изисква корекция на дозата на кларитромицин или разглеждане на алтернативни лечения.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Силни индуктори на метаболизма на цитохром P450 като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин може да ускорят метаболизма на кларитромицин и по този начин да намалят плазмените нива на кларитромицин като същевременно увеличават тези на 14(R)-хидрокси-кларитромицин (14-ОН-кларитромицин), метаболит, който също е микробиологично активен. Тъй като микробиологичната дейност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, предвиденият терапевтичен ефект може да се влоши по време на едновременно приложение на кларитромицин и ензимни индуктори.

Етравирин

Етравирин понижава експозицията на кларитромицин, но концентрацията на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин се повишава. Тъй като 14-ОН-кларитромицин има понижена активност към *Mycobacterium avium* комплекса (MAC), общата активност спрямо този патоген може да бъде изменена; следователно трябва да се обмислят алтернативи на кларитромицин при лечението на MAC.

Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средната steady state минимална концентрация на кларитромицин (C_{min}) и площта под кривата (AUC) съответно на 33% и 18%. Steady state концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин не са засегнати значително от едновременното приложение на флуконазол. Не се налага корекция на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване показва, че едновременното приложение на ритонавир 200 mg на всеки осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа довежда до значително инхибиране на метаболизма на кларитромицин. C_{max} на кларитромицин се увеличава с 31%, C_{min} се увеличава с 182% и AUC се увеличава с 77% при едновременно приложение на ритонавир. Отбелязано е едно пълно инхибиране на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради



големия терапевтичен прозорец на кларитромицин, не се налага намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане обаче, трябва да се разглеждат следните корекции на дозата: при пациенти с CL_{CR} от 30 до 60 mL/min дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с $CL_{CR} < 30$ mL/min дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 75%. Дози кларитромицин, по-големи от 1 mg/ден, не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир.

Подобни корекции на дозата трябва да се обмислят при пациенти с понижена бъбречна функция, когато ритонавир като фармакокинетичен индуктор се използва с други HIV-протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. точката по-долу „Двупосочно взаимодействие“).

Ефекти на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия на базата на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A, и на лекарство, метаболизирано основно от CYP3A, може да доведе до повишаване на концентрациите на лекарството, които биха могли да увеличат или да удължат както терапевтичните, така и нежеланите реакции на използваното едновременно лекарство.

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), колхицин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (вж. точка 4.3).

Може да се обмисли корекция на дозата и когато е възможно, серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират основно от CYP3A, трябва да се мониторираат внимателно при пациенти, получаващи едновременно кларитромицин.

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

Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с други лекарства, известни като субстрати на CYP3A ензим, особено ако CYP3A субстратът има ниска граница на безопасност (напр. карбамазепин) и/или субстратът се метаболизира екстензивно от този ензим.

За следните лекарства или лекарствени класове е известно или се предполага, че се метаболизират чрез същия изоензим CYP3A: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ерго алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин, вж. точка 4.4), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиरोлимус, такролимус, терфенадин, триаолом и винбластин, но този списък не е всеобхватен.

Лекарствено взаимодействие с подобни механизми, чрез други изоензими в системата цитохром P450 включва фенитоин, теофилин и валпроат.

Перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан)

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC): директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати за ефлуксияния транспортер P-gp. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-gp. 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 *torsades de pointes* при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин с хинидин или дизопирамид. Електрокардиограмите трябва да се мониторираат



за удължаване на QT-интервала при едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарства. Серумните нива на хинидин и дизопирамид трябва да бъдат наблюдавани по време на лечението с кларитромицин.

Съществуват постмаркетингови доклади за хипогликемия при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Стойностите на глюкозата в кръвта следва да бъдат мониторираны при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични лекарствени продукти/инсулин

Едновременната употреба на кларитромицин и някои хипогликемични лекарства като натеглинид и репаглинид може да предизвика хипогликемия поради инхибиране на ензима CYP3A от кларитромицин. Препоръчва се внимателно мониториране на нивата на глюкозата.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) при здрави възрастни индивиди. Steady state плазмените концентрации на омепразол се увеличават (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$, увеличен с 30%, 89% и 34% съответно) от едновременното приложение на кларитромицин. Средната 24-часова рН стойност на стомаха е 5,2, когато омепразол е прилаган самостоятелно, и 5,7, когато омепразол се прилага едновременно с кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки един от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне отчасти от CYP3A и CYP3A може да бъде потиснат от едновременното приложение на кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин и силденафил, тадалафил или варденафил вероятно ще доведе до увеличаване на експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. Трябва да се обмисли намаляване на дозите на силденафил, тадалафил и варденафил, когато тези лекарства се прилагат едновременно с кларитромицин.

Теофилин, карбамазепин

Резултати от клинични проучвания показват, че има умерено, но статистически значимо ($p \leq 0,05$) увеличение на циркулиращите нива на теофилин или карбамазепин, когато някое от тези лекарства се прилага едновременно с кларитромицин. Може да се обсъди намаляване на дозата.

Толтеродин

Основният път на метаболизъм на толтеродин е чрез 2D6 цитохром P450 изоензим (CYP2D6). Въпреки това, в една част от населението, лишено от CYP2D6, установените пътища на метаболизъм са чрез CYP3A. В тази част от населението, инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Намаляване на дозата на толтеродин може да се наложи в присъствието на CYP3A инхибитори, както при кларитромицин при популацията с недостиг на CYP2D6 метаболитатори.

Триазолобензодиазепини (като триазолам, мидазолам, алпразолам)

Когато мидазолам се прилага едновременно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам се повишава 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам и 7 пъти след перорално приложение. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. Ако интравенозно мидазолам се приема едновременно с кларитромицин, пациентът трябва да бъде мониториран внимателно, за да се позволи корекция на дозата. Същите предпазни мерки трябва да се прилагат и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. За бензодиазепините, които не са зависими от CYP3A за елиминирането им (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинично значимо взаимодействие с кларитромицин е малко вероятно.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното прилагане на кларитромицин и триазолам. Предлага се мониториране на пациента за повишено



фармакологично въздействие върху ЦНС.

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.

Други лекарствени взаимодействия

Аминогликозиди

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено с аминогликозиди (вж. точка 4.4).

Колхицин

Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и другите макролиди инхибират CYP3A и Pgp. Когато кларитромицин и колхицин се приемат едновременно, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Смята се, че дигоксин е субстрат за ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. Когато кларитромицин и дигоксин се прилагат заедно, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на дигоксин. Повишени серумни концентрации на дигоксин при пациенти, приемащи кларитромицин и дигоксин едновременно, също са били докладвани в постмаркетингово наблюдение. Някои пациенти са показали клинични признаци, съответстващи на интоксикация с дигоксин, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторираны при пациентите, приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Едновременното перорално приемане на таблетки кларитромицин и зидовудин от ХИВ-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижаване на *steady state* концентрациите на зидовудин. Тъй като кларитромицин изглежда пречи на усвояването на едновременно прилагания перорално зидовудин, това взаимодействие може да се избегне до голяма степен чрез разпределение на дозите на кларитромицин и зидовудин, така че да се даде възможност за 4-часов интервал между отделните медикаменти. Това взаимодействие не се проявява при ХИВ-инфектирани деца, приемащи кларитромицин суспензия едновременно със зидовудин или дидеоксинозин. Взаимодействието е малко вероятно при приложение на кларитромицин чрез венозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Съществуват спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействието на инхибитори на CYP3A, включително кларитромицин с лекарства, за които не се смята, че се метаболизират от CYP3A (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчва се установяване на серумното ниво за тези лекарства, когато се прилагат едновременно с кларитромицин. Докладвани са повишени серумни нива.

Двупосочно взаимодействие

Атазанавир

И кларитромицин, и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има доказателства за двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно увеличение на



експозицията на кларитромицин и 70% намаляване на експозицията на 14-ОН-кларитромицин с 28% увеличение на AUC на атазанавир. Поради големия терапевтичен прозорец на кларитромицин, не се налага намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-60 mL/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с креатининов клирънс < 30 mL/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 75%, като се използва подходяща форма кларитромицин. Дози кларитромицин, по-големи от 1000 mg дневно, не трябва да се прилагат едновременно с протеазни инхибитори.

Калциеви антагонисти

Препоръчва се специално внимание при едновременната употреба на кларитромицин и калциеви антагонисти, които се метаболизират от CYP3A4 (верапамил, амлодипин, дилтиазем), поради риск от хипотония. В резултат на това взаимодействието плазмените концентрации на кларитромицин и калциевите антагонисти могат да се повишат. При едновременна употреба на кларитромицин и верапамил са наблюдавани хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза.

Итраконазол

И кларитромицин, и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочно лекарствено взаимодействие. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, докато итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите, приемащи итраконазол и кларитромицин едновременно, трябва да се мониторират внимателно за признаци и симптоми на увеличени или удължени фармакологични ефекти.

Саквинавир

И кларитромицин, и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има доказателства за двупосочно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули, 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци води до *steady state* на AUC и C_{max} стойностите на саквинавир, които са 177% и 187% по-високи от тези, наблюдавани само при саквинавир. При кларитромицин AUC и C_{max} стойностите са били около 40% по-високи от тези, наблюдавани само при кларитромицин. Не се налага коригиране на дозите, когато двете лекарства се прилагат едновременно за ограничен период от време в проучени дози/форми. Наблюденията от проучвания на лекарствени взаимодействия при използването на меки желатинови капсули може да не са показателни за наблюдаваните ефекти при използване на саквинавир твърди желатинови капсули. Наблюденията от лекарствените взаимодействия, извършени със саквинавир, не могат да бъдат показателни сами по себе си за наблюдаваните ефекти при комбинирано лечение със саквинавир и ритонавир. Ето защо при прилагането на това комбинирано лечение трябва да се обърне внимание на потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин (вж. точка 4.5 Ритонавир).

Пациентки, приемащи перорални контрацептиви, трябва да бъдат предупредени, че ако възникнат диария, повръщане или кървене извън менструалния цикъл, е възможно методът на контрацепция да не е ефективен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Безопасността при използване на кларитромицин по време на бременност не е установена.

Несигурните данни от изследвания при животни и опита при хора не изключват вероятността от нежелани ефекти върху ембриофеталното развитие. В някои наблюдателни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на 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.



Следователно употреба по време на бременност не се препоръчва без внимателна преценка на ползите и риска.

Кърмене

Безопасността на кларитромицин за употреба по време на кърмене не е установена.

Кларитромицин се екскретира в кърмата в малки количества. Изчислено е, че кърмачето ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригираната според теглото на майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Но при изпълняване на тези действия трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност, световъртеж, обърканост и дезориентация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции при възрастни и деца, приемащи кларитромицин, са абдоминална болка, диария, гадене, повръщане и промяна на вкуса. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензитет и са в съответствие с познатия профил на безопасност на макролидни антибиотици (вж. точка 4.8 б). По време на клиничните изпитвания няма значима разлика в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции между пациенти с или без предварително съществуващи микобактериални инфекции.

б. Таблично представяне на нежеланите реакции

Следната таблица показва нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено и таблетки с модифицирано освобождаване.

Реакциите, считани за възможно свързани с кларитромицин, са дадени по система, орган, клас и честота, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит, които не могат да бъдат оценени от наличните данни). За всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност, когато сериозността им може да бъде оценена.

Системно-органна класификация	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота* (не може да бъде оценена от наличната информация)
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидоза, гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинална инфекция	Псевдомембранозен колит, еризипел
Кръвна и лимфна система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , еозинофилия ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопения



Нарушения на имунната система			Анафилактоидна реакция ¹ свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедема
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, намален апетит	
Психиатрични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност ³	Психотично разстройство, състояние на обърканост ⁵ , деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, промяна на вкуса	Загуба на съзнание ¹ , дискинезия ¹ , замаяност, сънливост ⁵ , тремор	Гърчове, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на слуха и слуховия апарат			Вертиго, нарушен слух, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен блок ¹ , предсърдно мъждене ¹ , електрокардиограма с удължен QT-интервал, екстрасистоли ¹ , сърцебиене	<i>torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, камерна фибриляция
Васкуларни нарушения		Вазодилатация ¹		Кръвоизлив
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , еписпаксис ² , белодробен емболизъм ¹	
Гастроинтестинални нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит ¹ , гастроезофагеална рефлуксна болест ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, подуване на корема ⁴ , запек, сухота в устата, оригване, метеоризъм	Остър панкреатит, промяна в цвета на езика, промяна в цвета на зъбите
Хепатобиларни нарушения		Необичайни чернодробни функционални тестове	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , увеличена аланин-аминотрансфераза, увеличена	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница



			аспартатамино-трансфераза, увеличена гама-глутамилтрансфераза ⁴	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , сърбеж, уртикария, макуло-папулозен обрив ³	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения			Мускулни спазми ¹ , мускулно-скелетна скованост ¹ , мialгия ²	Рабдомиолиза ^{2,6} , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта ¹ , повишена урея в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и нарушения 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	
Лабораторни изследвания			Аномално съотношение между албумина и имуноглобулина ¹ , повишена алкална фосфатаза в кръвта ⁴ , повишена лактат-дехидрогеназа в кръвта ⁴	Увеличено международно нормализирано съотношение, удължено протромбиново време, необичаен цвят на урината

¹ Нежелани реакции, съобщени само за кларитромицин прах за инжекционен разтвор

² Нежелани реакции, съобщени само за кларитромицин таблетки с удължено освобождаване

³ Нежелани реакции, съобщени само за кларитромицин гранули за перорална суспензия

⁴ Нежелани реакции, съобщени само за кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване

^{5, 6} виж точка в)

* Тъй като тези реакции са доброволно докладвани в популация с неопределена големина, не винаги е възможно да се установи тяхната честота или причинно-следствена връзка с действието на лекарството. Установената експозиция на пациентите е повече от 1 билион пациенто-дни за лечение с кларитромицин.

в. Описание на избрани нежелани реакции



В някои от докладите за рабдомиолиза, кларитромицин е бил приложен едновременно със статини, фибрати, колхицин или алопуринол (вж. точка 4.3 и 4.4).

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременната употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се мониториране на пациента за увеличени фармакологични ефекти върху ЦНС (вж. точка 4.5).

Специални популации: нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка г)

г. Други специални популации

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани пациенти, лекувани с високи дози кларитромицин за дълги периоди от време от микобактериални инфекции, често е трудно да се разграничат нежеланите реакции, вероятно свързани с приема на кларитромицин, от основните признаци на човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или интеркурентни заболявания.

При възрастни пациенти, лекувани с обща дневна доза от 1000 mg и 2000 mg кларитромицин, най-често докладваните нежелани реакции са: гадене, повръщане, промяна във вкуса, коремни болки, диария, обрив, флатуленция, главоболие, запек, слухови нарушения, повишение на серумната глутаматоксалоацетаттрансминаза (SGOT) и серумната глутаминова пируваттрансминаза (SGPT). Допълнителни събития с ниска честота включват задух, безсъние и сухота в устата. Честотата е била сравнима между пациентите, лекувани с 1000 mg и 2000 mg, но като цяло е около 3 до 4 пъти по-висока при тези пациенти, които получават обща дневна доза от 4000 mg кларитромицин.

При тези имунокомпрометирани пациенти оценките от лабораторните стойности са направени чрез анализ на стойностите извън абнормното ниво (т.е. прекомерно високи или ниски граници) за посочения тест. Въз основа на тези критерии, около 2% до 3% от тези пациенти, които са получавали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, са имали необичайно високи нива на SGOT и SGPT и ненормално нисък брой бели кръвни клетки и брой тромбоцити. По-нисък процент пациенти в тези две дозови групи също е с повишени нива на урея и азот в кръвта. Малко по-висока честота на абнормни стойности за всички параметри, с изключение на белите кръвни клетки, са отбелязани при пациенти, които получават 4000 mg дневно.

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

4.9 Предозиране

Проучванията показват, че поглъщането на големи количества кларитромицин може да породи симптоми от страна на стомашно-чревния тракт. При пациент с предхождащо биполарно разстройство, приел 8 g кларитромицин, са наблюдавани следните симптоми: нарушен ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането, следва да се третират чрез незабавно отстраняване на неабсорбираното лекарство и общи поддържащи мерки. Както при останалите макролиди, серумните нива на кларитромицин не се очаква да се повлияват значително от хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални за системна употреба, макролиди
АТС код: J01FA09

Общи данни

Механизъм на действие

Кларитромицин е антибиотик, принадлежащ към групата на макролидните антибиотици, полусинтетично производно на еритромицин А. Той упражнява антибактериално действие посредством избирателно свързване с 50S-рибозомната субединица на чувствителни бактерии, предотвратявайки транслокацията на активираните аминокиселини. Той инхибира синтеза на вътреклетъчния протеин при чувствителните бактерии.

14-хидрокси-метаболизма на кларитромицин, продукт на метаболизма на основното съединение, също притежава антимикробна активност. Този метаболит е по-малко активен от основното съединение спрямо повечето организми, включително и *Mycobacterium spp.*, и с изключение на *H. Influenzae*, срещу която е два пъти по-активен.

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни); *Streptococcus pyogenes* (Група А бета-хемолитични стрептококи); алфа-хемолитични стрептококи (групата на *viridans* стрептококи); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грам-отрицателни бактерии: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Други организми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*.

Анаероби: чувствителни към макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин притежава бактерицидна активност срещу някои бактериални видове. Това включва организмите: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* and *Campylobacter spp.*

Гранични стойности

Следните гранични стойности за кларитромицин, разделящи чувствителните от резистентните микроорганизми, са установени от Европейския комитет за антимикробната чувствителност и контрол (EUCAST).

Гранични стойности (MIC, µg/ml)		
Микроорганизми	Чувствителни (≤)	Резистентни (>)
<i>Streptococcus spp.</i> <i>A, B, C, G</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml



<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 µg/ml ¹	0,5 µg/ml

¹ Границите са базирани на епидемиологичните cut-off нива (epidemiological cut-off values – ECOFFs), които разграничават див-тип изолатите от тези с намалена чувствителност. „IE” показва, че няма достатъчно доказателства, че въпросните видове могат да са прицелни при лечение с лекарството.

5.2 Фармакокинетични свойства

H. pylori е свързан с киселинно пептично заболяване, което включва язва на дванадесетопръсника и стомашна язва, при които около 95% и 80% респективно от пациентите, са инфектирани. При такива пациенти, *H. Pylori* участва като основен фактор в развитието на рекурентен гастрит и язва.

Кларитромицин в други режими на лечение е използван при малък брой пациенти.

Възможните фармакокинетични взаимодействия не са напълно изследвани. Тези режими включват: кларитромицин плюс тинидазол и омепразол; кларитромицин плюс тетрациклин, бисмут субсалицилат и ранитидин; кларитромицин плюс ранитидин. Клинични проучвания, в които са използвани различни режими за премахване на *H. Pylori* са показали, че ерадикацията на *H. Pylori* предотвратява язвения рецидив.

Абсорбция

Кларитромицин се абсорбира бързо и добре в стомашно-чревния тракт след перорално приемане на таблетки. Микробиологично активният 14-хидроксикларитромицин се формира чрез *first pass* метаболизъм.

Храната леко забавя абсорбцията на кларитромицин и формирането на 14-хидроксиметаболита. Кларитромицин може да се дава без значение от времето на хранене, тъй като храната не повлиява степента на бионаличност на таблетките кларитромицин.

Разпределение

Кларитромицин достига неколkokратно по-високи концентрации в някои тъкани в сравнение с тези в кръвта. Високи нива се откриват както в тонзилите, така и в белите дробове.

Кларитромицин също така преминава през стомашната лигавица. Кларитромицин е приблизително 80% свързан с плазмените протеини в терапевтични нива.

Кларитромицин навлиза в стомашната мукоза. Нивата на кларитромицин в стомашната мукоза и стомашните тъкани са по-високи, когато кларитромицин се прилага едновременно с омепразол, отколкото когато кларитромицин се прилага самостоятелно.

Биотрансформация и елиминиране

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна, поради насищане на чернодробния метаболизъм във високи дози. *Steady state* обаче се достига след прием в продължение на 2 дни. 15-20% непроменено лекарство се отделя в урината при доза 250 mg два пъти дневно.

Отделянето с урината е повишено при 500 mg два пъти дневно (приблизително 36%). 14-хидрокси-кларитромицин е основният метаболит в урината и е около 10-15% от дозата. По-голямата част от оставащата доза се елиминира с фекалиите, основно чрез жлъчката. 5-10% от основното съединение се отделя с фекалиите.

Когато кларитромицин 500 mg се прилага 3 пъти на ден, плазмените концентрации на кларитромицин се увеличават, в сравнение с 500 mg два пъти на ден.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Остра, субхронична и хронична токсичност:

При акутни проучвания при мишки и плъхове средната летална доза е по-голяма от най-високата възможна доза за прием (5g/kg).

При проучвания с повторемост на дозите, токсичността е свързана с дозата, продължителността на лечението и видовата принадлежност. Кучетата са по-чувствителни в сравнение с примати и плъхове. Основните клинични признаци на токсични дози при проучванията, описани по-горе, включват повръщане, отпадналост, намалена консумация на храна и наддаване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност.

Основният прицелен орган при токсични дози при всички видове е черният дроб. Развитието на хепатотоксичност при всички видове се открива в началото на повишаването на функционалните чернодробни тестове. Спирането на лекарството обикновено води до връщане към нормалните концентрации на тези конкретни параметри.

По-рядко засягани в различни изследвания биват стомаха, тимуса и други лимфни органи и бъбреците. Инжектиране в конюнктивата и последващо сълзене след близки до терапевтичните дози е наблюдавано само при кучета. При висока доза от 400 mg/kg/ден някои кучета и маймуни развиват помътняване на роговицата и/или едема.

Фертилитет, репродуктивност и тератогенност:

Изследвания върху фертилитета и репродуктивността при плъхове не са показали нежелани ефекти.

Две тератогенни проучвания при плъхове (*Wistar* (перорално) и *Sprague-Dawley* (перорално и интравенозно)), едно проучване при бели новозеландски зайци и едно при маймуни *synomolgus* не успяват да покажат тератогенност, причинена от кларитромицин. Само едно допълнително проучване при плъхове *Sprague-Dawley* в подобни дози и подобни по същество условия показва много ниски, със статистически незначителна честота (около 6%) сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии най-вероятно са израз на спонтанни генетични промени в колонията.

Две проучвания при мишки показват променлива честота на цепнато небце (3-30%) и е наблюдавана загуба на ембриони при маймуни, но само при дози, за които е ясно, че са били токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Повидон (PVPK-30)
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина
Пречистена вода

Филмово покритие на таблетката:

Опадри 20H 52875 (Жълто)
Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза
Пропиленгликол
Ванилин
Титанов диоксид
Талк
Хинолиново жълто (E104)
Пречистена вода



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Клабакс 500 mg е опакован в блистерни ленти, поставени в картонени кутии по 7, 10 или 14 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030642

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

Дата на първо разрешаване: 07.10.2003 г.
Дата на последно подновяване: 27.11.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

