

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛАБАКС 250 mg филмирани таблетки
КЛАБАКС 500 mg филмирани таблетки

KLAVAX 250 mg film-coated tablets
KLAVAX 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-3580 / 24.11.2008
Одобрено: 24/11.10.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 250 mg или 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).
За помощни вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

филмирана таблетка

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

КЛАБАКС е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми.

Инфекции на долните дихателни пътища: остър и хроничен бронхит, пневмония.

Инфекции на горните дихателни пътища: 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 раздел 5.1.

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

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

Възрастни и деца над 12 години: Обичайната доза е 250 mg два пъти дневно за 7 дни, при тежки инфекции дозата може да се увеличи на 500 mg два пъти дневно до 14 дни.

Таблетките кларитромицин не са подходящи за деца под 12 години, тежащи по-малко от 30 kg. За тази възрастова група е подходящ кларитромицин във формата на суспензия.

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

Тройна комбинация (7-14 дни): Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с ланзопразол 30 mg два пъти на ден плюс амоксицилин 1000 mg два пъти на ден за 7 дни.

Тройна комбинация (7 дни): Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с ланзопразол 30



mg два пъти на ден плюс метронидазол 400 mg два пъти на ден за 7 дни.

Тройна комбинация (7 дни): Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с омепразол 40 mg два пъти на ден плюс амоксицилин 1000 mg два пъти дневно или метронидазол 400 mg два пъти на ден за 7 дни. Тройна комбинация (10 дни): Кларитромицин 500 mg два пъти на ден в комбинация с амоксицилин 1000 mg два пъти на ден и омепразол 20 mg на ден за 10 дни.

Пациенти в напреднала възраст: както при възрастни.

Бъбречна недостатъчност:

Обичайно не се налага корекция на дозата, освен в случаите когато бъбречното увреждане е тежко (креатининов клирънс под 30 ml/min). Ако се налага дозата да се коригира, то общата дневна доза се намалява наполовина, например 250 mg един път на ден при леки до умерено тежки инфекции и 250 mg два пъти дневно при по-тежките инфекции. При тези пациенти продължителността на лечение не бива да надхвърля 14 дни.

Чернодробна недостатъчност:

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

4.3 Противопоказания

Клабакс е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към кларитромицин, друг антибиотик от групата на макролидите или към някое от помощните вещества на таблетките. Кларитромицин не бива да се прилага съвместно с ерготаминови производни, ерготамин и дихидроерготамин.

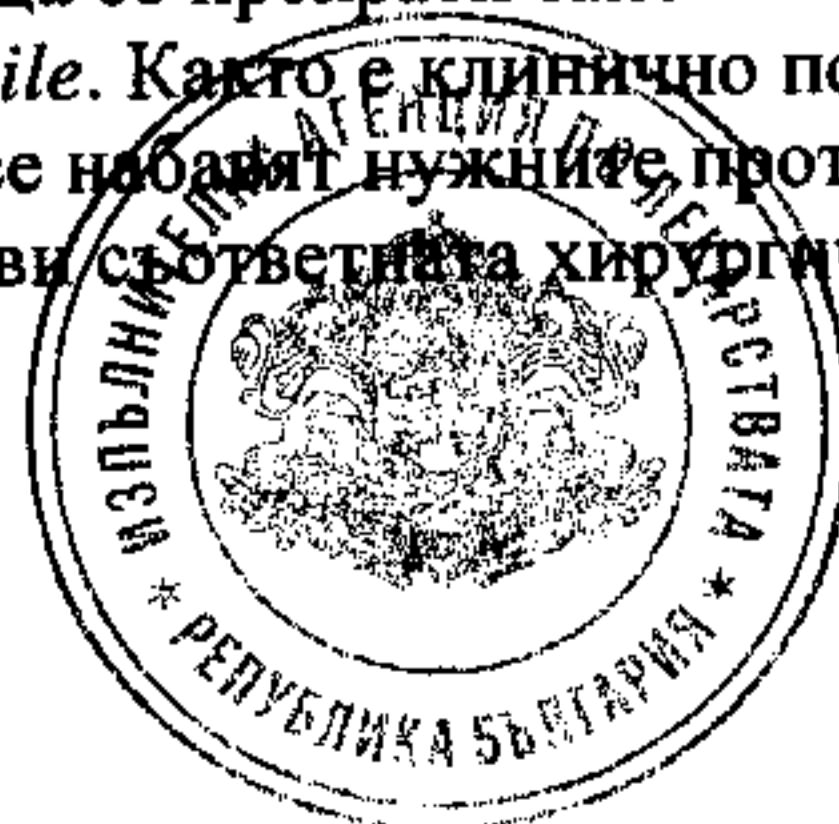
Противопоказано е съвместното приложение на кларитромицин с някои от изброените лекарствени продукти: цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин. Има данни за повишени нива на цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин при пациенти, приемащи едновременно някое от изброените лекарства и кларитромицин. В резултат на това може да се получи удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерни тахикардии, камерни фибрилации и Torsade de Pointes. Подобни ефекти са били наблюдавани и при едновременното приложение на астемизол и други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

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 умерена диария до фатален колит. Псевдомембранозен колит е докладван при употребата на широкоспектърни антибиотици. Лечението с широкоспектърни антибиотици уврежда нормалната флора на колона, което води до свръхрастване на *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile произвежда токсините А и В, които допринасят за получаването на CDAD. Хипертоксин продуциращи щамове на *Clostridium difficile* предизвикват повишена заболеваемост и смъртност, поради това че тези инфекции могат да са рефрактерни към антимикробна терапия и да се наложи колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получават диария след употреба на антибиотик. Следва да се снима подробна анамнеза, тъй като CDAD е докладвана и след повече от два месеца след прилагане на антибактериални агенти. Ето защо е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти, които получават тежка диария по време и след лечение с кларитромицин. Ако CDAD се подозира или потвърди, може да се наложи да се прекрати започнатото антибиотично лечение, което не е насочено срещу *C. difficile*. Както е клинично показано, следва да се поддържа адекватен водно-солеви баланс, да се набавят нужните протеини, да се проведе антибиотично лечение на *C. difficile* и да се направи съответната хирургическа преценка.



Налични са постмаркетингови доклади за колхицинова токсичност, особено при пациенти в напреднала възраст, като в някои случаи тази токсичност се е появила при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Специални предпазни мерки

Предписването на кларитромицин при липса на доказана или подозирана с голяма вероятност бактериална инфекция с чувствителен патоген или назначаването му по профилактични съображения е със съмнителна полза за пациента и увеличава риска за развитие на резистентни към продукта бактерии.

Продължителната и повторната употреба на кларитромицин може да доведе до свръх разрастване на резистентни бактерии или гъби. Ако възникне суперинфекция, кларитромицинът следва да се прекрати и да се проведе подобаващо лечение.

Кларитромицинът се отделя главно през черния дроб и бъбреците. Прилагането на този антибиотик при пациенти с увредени чернодробни или бъбречни функции следва да се прави внимателно.

H. pylori може да развие резистентност към кларитромицин.

Кларитромицин в комбинация с ранитидин и бистутов цитрат не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 25 ml/ min. Тази комбинация не бива да се прилага при пациенти с предходна остра порфирия.

Пациенти със свръхчувствителност към линкомицин или клиндамицин могат да са също така чувствителни и към кларитромицин. Ето защо, предписването на кларитромицин изисква повишено внимание при тези пациенти.

Както е известно за другите макролиди, кларитромицин може да предизвика обостряне или влошаване на миастения гравис и поради тази причина следва да се прилага с повишено внимание при тази група пациенти.

Поради риск за удължаване на QT- интервала, кларитромицинът следва да се прилага внимателно при пациенти с коронарно съдово заболяване, с анамнеза за вентрикуларна аритмия, тежка сърдечна недостатъчност, некомпенсирана хипокалемия и/ или хипомагnezемия, брадикардия (под 50 удара в минута), или дори когато се прилага съвместно с други лекарствени продукти, имащи ефект да удължат QT- интервала. Кларитромицин не бива да се прилага при пациенти с вродено или доказано придобито удължаване на QT- интервала (виж раздел 4.3 & 4.5).

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

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4 и следва да се прилага ограничено само при ясни показания съвместно с други лекарствени продукти, метаболизирани основно от този ензим (виж раздел 4.5).

Кларитромицин инхибира метаболизма на някои HMG- CoA редуктазни инхибитори, което води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти (виж раздел 4.5).

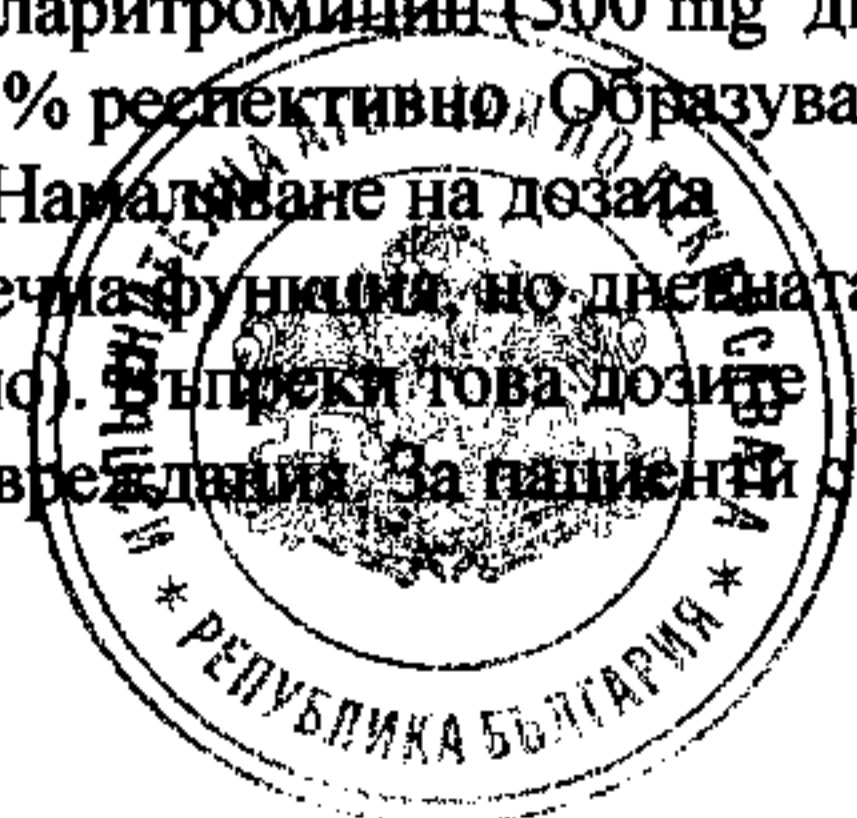
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Повлияване на кларитромицин таблетки от други лекарствени продукти:

Кларитромицин се метаболизира от ензима CYP3A4. Ето защо силни инхибитори на този ензим могат да инхибират метаболизма на кларитромицин, което да доведе до увеличаване на плазмените му концентрации. Аналогично индукторите на CYP3A4 могат да намалят плазмените нива на кларитромицин.

Инхибитори на CYP3A4:

Ритонавир (200 mg три пъти дневно) инхибира метаболизма на кларитромицин (500 mg два пъти дневно, с увеличаване на C max, C min и AUC с 31%, 182 % и 77 % респективно). Образуването на активния 14- хидрокси метаболит е почти напълно инхибирано. Намаляване на дозата кларитромицин не е задължително за пациенти с нормална бъбречна функция, но дневната доза кларитромицин не трябва да превишава 1g (500mg веднъж дневно). Въпреки това дозите кларитромицин трябва да се намалят при пациенти с бъбречни увреждания. За пациенти с



креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата кларитромицин трябва да се намали с 50% и при тези с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата трябва да се намали с 75%.

Въпреки че плазмените концентрации на кларитромицин и омепразол могат да се повишат, когато са приложени конкурентно, не е необходима корекция на дозата. Повишени плазмени концентрации на кларитромицин могат също да се проявят, когато се приема съвместно с антациди или ранитидин. Не е необходима корекция на дозата.

Индуктори на CYP3A4:

Медицински продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, St. Johns) индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да даде резултат в субтерапевтичните нива на кларитромицин, което да доведе до намалена ефикасност.

Наблюдавани са 39% намаляване в AUC за кларитромицин и 34% повишаване в AUC за активния 14-хидрокси метаболит, когато кларитромицин е приеман заедно с CYP3A4 индуктора ефавиренс. В такива случаи може да е необходимо да се повиши дозата кларитромицин и да се проследи безопасността и ефикасността. Може да е необходимо следене на плазмените нива на CYP3A4 индуктора, тъй като те могат да се повишат поради инхибирането на CYP3A4 от кларитромицин (виж съответната медицинска информация за приемани CYP3A4 индуктори).

Лечение на *H. pylori* инфекции:

Въпреки че плазмените концентрации на кларитромицин и омепразол могат да се повишат при едновременния им прием, не е необходима корекция на дозата. При препоръчителната доза няма клинично значими взаимодействия между кларитромицин и лансопразол.

Едновременното приемане на кларитромицин с ранитидин и бисмут цитрат води до повишени плазмени концентрации на ранитидин(57%), на бисмут(48%) и на 14-хидрокси-кларитромицин (31%). Тези ефекти са клинично незначими.

Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти:

Кларитромицин е инхибитор на метаболизиращия ензим CYP3A4 и на транспортния белтък Р-гликопротеин. Кларитромицин не трябва да се приема при лечение с други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4, освен ако плазмените нива, терапевтичният ефект или обратните реакции на CYP3A4 субстрата не могат да се наблюдават стриктно (виж 4.3). Може да е необходима редукция на дозата за лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4, ако се приемат заедно с кларитромицин. От друга страна лечението с такива лекарствени продукти може да се прекрати при лечение с кларитромицин.

Едновременен прием на лекарствени продукти с потенциал за удължаване на QT-интервала:

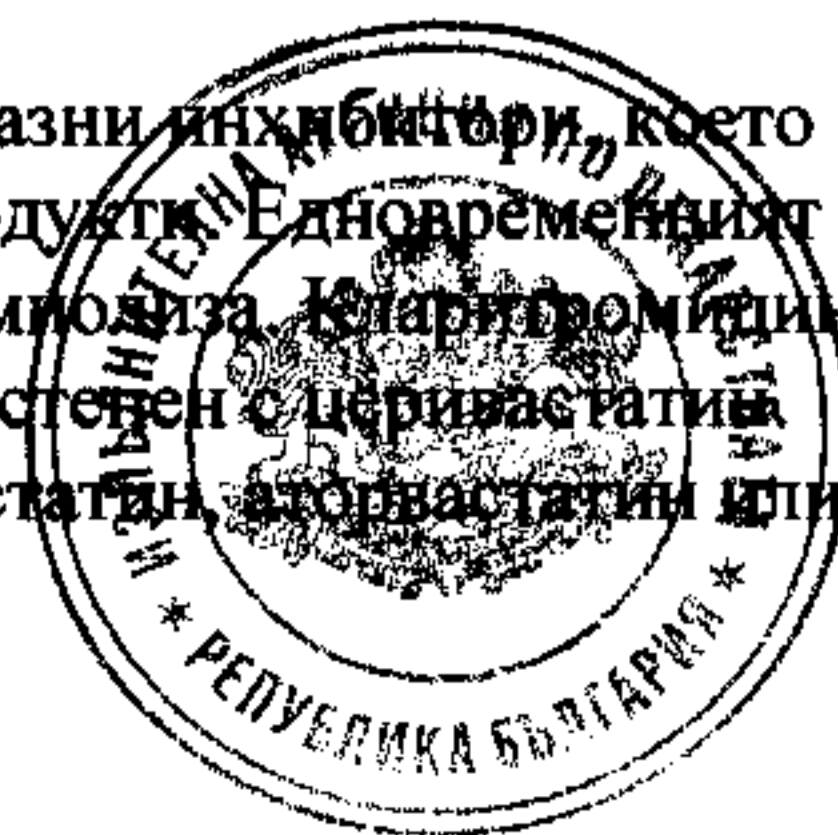
Torsades de Pointes (нарушения в сърдечния ритъм) са докладвани при пациенти, при които кларитромицин е бил приеман едновременно с квинидин или дизопирамид. Следователно тези комбинации трябва да се избягват или плазмените нива на квинидин или дизопирамид да бъдат стриктно наблюдавани, за да е възможна корекция на дозата.

Необходимо е повишено внимание с приема на кларитромицин при пациенти на лечение с други лекарствени продукти с потенциал към удължаване на QT (виж 4.4). Уставено е, че кларитромицин инхибира метаболизма на цизаприд и терфенадин, като повишава 2 до 3 пъти плазмените нива на терфенадин.

Това е било асоциирано с QT- удължаването и сърдечни аритмии, включващи вентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибрилация и Torsades de Pointes. Подобни симптоми са описани при пациенти, лекувани с пимозид в комбинация с кларитромицин. Едновременният прием на кларитромицин и терфенадин, цизаприд или пимозид е противопоказан (виж 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори:

Кларитромицин инхибира метаболизма на някои HMG-CoA редуктазни инхибитори, което води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти. Едновременният прием на кларитромицин и симвастатин рядко се асоциира с рабдомиолиза. Кларитромицин може да даде подобно взаимодействие с аторвастатин и в по-ниска степен с церивастатин. Когато е назначен едновременен прием на кларитромицин и симвастатин, аторвастатин или



церивастатин, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за сигнали и симптоми на миопатия.

Ергот вазоконстриктори (напр. дихидроерготамин, ерготамин):

Кларитромицин не трябва да се приема заедно с ергот производни (виж 4.3). Докладвани са случаи на ерготизъм, дължащи се на повишени плазмени нива на ергот алкалоиди.

Колхицин

Колхицин е субстрат за CYP3A и ефлукс транспортера, P-гликопротеин (Pgp). Знае се, че кларитромицин и другите макролиди инхибират CYP3A и Pgp. Когато кларитромицин и колхицин се приемат заедно, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишено излагане на колхицин. Пациентите трябва да бъдат следени за клинични симптоми на колхицинова токсичност(виж Предупреждения).

Бензодиазепини:

При едновременен прием на кларитромицин таблетки (250mg два пъти дневно), AUC на мидазолам се е увеличила 2.7 пъти след интравенозно приложение и 7 пъти след орално. Едновременното приемане на мидазолам орално и кларитромицин трябва да се избягва. Ако мидазолам се приложи интравенозно с кларитромицин, пациентът трябва да се следи стриктно и дозата да се коригира, като са необходими същите предпазни мерки за другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4, като триазолам и алпразолам.

Триазолобензодиазепини (като триазолам и алпразолам)

Докладвано е, че еритромицин понижава клирънса на триазолам и мидазолам, повишавайки фармакологичния ефект на тези бензодиазепини. Имало е пост-маркетингови доклади за лекарствени взаимодействия и ЦНС ефекти (напр. безсъние и объркване) при едновременно прилагане на кларитромицин и триазолам.

Циклоспорин, такролимус и сиролимус:

Едновременният перорален прием на кларитромицин е дал двукратно увеличение на нивата на C_{min} на циклоспорин и такролимус. Подобни ефекти се очакват и за сиролимус. При започване на лечение с кларитромицин на пациенти, които вече приемат някои от тези имunosупресивни агенти, плазмените нива на циклоспорин, такролимус или сиролимус трябва да бъдат стриктно следени и дозите им да се намалят при необходимост. При спиране на кларитромицин плазмените нива трябва да отговарят на новата корекция на дозите циклоспорин, такролимус или сиролимус.

Дигоксин:

Плазмените концентрации на дигоксин могат да се повишат при едновременно приемане с кларитромицин. Наблюдението на плазмените нива е препоръчително, за да се следи дозирането на дигоксин, когато лечението с кларитромицин се започва или спира.

Варфарин:

Кларитромицин може да усилва ефектите на варфарин. Протромбиновото време трябва да се следи често и дозите варфарин да се коригират при необходимост.

Карбамазепин:

Кларитромицин може да усилва ефектите на карбамазепин вследствие на редукция в нивото на екскреция.

Теофилин:

Приемът на кларитромицин от пациенти, които вземат теофилин се асоциира с повишение в нивата на серумния теофилин и потенциална теофилинова токсичност.

Зидовудин:

Едновременното орално приемане на таблетки кларитромицин и зидовудин от HIV инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижаване на стабилните концентрации на



насищане (steady- state) на зидовудин. Това може напълно да се избегне при разпределяне на дозите на кларитромицин и зидовудин на 1-2 часа. Такава реакция не е наблюдавана при деца.

Рифабутин:

Едновременният прием на рифабутин и кларитромицин довежда до повишение и понижение, респективно, на плазмените нива. Има повишен риск от увеити, асоцииран с рифабутин.

Орални контрацептиви:

Няма данни кларитромицин да е повлиял на орални контрацептиви.

Силденафил (Виагра)

Докладвано е, че еритромицин повишава системното излагане (AUC) на силденафил. Подобно взаимодействие може да се получи с кларитромицин; трябва да се има в предвид редуция на дозата силденафил.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Данните за употребата на кларитромицин през първия триместър при повече от 200 бременности, не дават ясни доказателства за тератогенни или обратни ефекти върху здравето на новороденото. Има данни от ограничен брой бременни жени, подложени на лечение през първия триместър, които показват възможен повишен риск от аборт. По настоящем няма сходна епидемиологична информация, която да е на разположение.

Изследвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (виж 5.3). Рискът за хора е неизвестен. Кларитромицин не бива да се дава на бременни жени, освен ако не е строго наложително.

Лактация:

Кларитромицин и активният му метаболит се отделят в кърмата. По тази причина могат да се появят диария и гъбична инфекция на мукозните мембрани при кърмачетата, което да наложи прекратяване на кърменето. Трябва да се има предвид възможността от изостряне на чувствителността. Ползата от лечението на майката трябва да се оцени по тежест спрямо потенциалния риск за новороденото.

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, объркване и дезориентация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най- често докладваните нежелани реакции при възрастни, приемащи кларитромицин са диария (3 %), гадене (3%), промяна на вкуса (3%), диспепсия (2%), абдоминална болка/ дискомфорт (2%) и главоболие (2%). При педиатрични пациенти най- често докладвани са диарията, повръщане, абдоминална болка, обрив и главоболие. Повечето от тези реакции са описани като леки или умерени по сила. Честотата на нежеланите реакции дадена по-долу е установена на база информация от клинични проучвания, като те се класифицират от много обичайни до редки.

Нежеланите реакции се класифицират според тяхната честота, като се прилага следната система:

Много често (>1/10)

Често (>1/100, <1/10)

Не често (>1/1000, <1/100)

Редки (>1/10,000, <1/1,000)

*Много редки (<1/ 10.000), включващи индивидуални случаи**



Инфекции и паразитози

Чести: перорална монилиаза

Както при други антибиотици продължителната употреба може да доведе до свръх разрастване на резистентни микроорганизми.

Кръвна и лимфна система

Не чести: понижени левкоцити

Много редки: тромбоцитопения, неутропения

Имунна система

Не чести: реакции на свръхчувствителност, вариращи от уртикария и умерени кожни ерупции до синдром на Steven Johnson, токсична епидермална некролиза и анафилаксия

Психиатрични отклонения

Много редки: възбуда, инсомния, халюцинации, психоза, дисориентация, депресия, кошмари, поведенчески промени, объркване, маниакално поведение, тинитус, тремор

Нервна система

Чести: главоболие, промяна на обонянието

Много редки: замайване, вертиго, парестезия, конвулсии

Нарушения на слуха и вестибуларни нарушения:

Редки: тинитус

Много редки: обратима загуба на слуха

ССС

Много редки: удължаване на QT, вентрикуларна тахикардия и Torsades de Pointes.

Гастроинтестинална система

Чести: гадене, анорексия, диария, повръщане, абдоминална болка, диспепсия, стоматит, глосит, обратимо оцветяване на езика и зъбите и промени във вкуса, примерно метален или горчив вкус.

Много редки: панкреатит, псевдомембранозен колит- докладван рядко при употреба на кларитромицин, като може да варира по тежест от лек до живото заплашващ.

Хепатобилиарна система

Не чести: хепатална дисфункция, обичайно преходна и обратима, хепатит и холестаза с и без жълтеница

Много редки: фатална чернодробна недостатъчност на практика е докладвана при предходно съществуващо чернодробно заболяване или при употреба на други хепатотоксични лекарствени продукти.

Кожа и подкожни тъкани

Много редки: синдром на Steven Johnson, токсична епидермална некролиза

Мускулно скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения

Не чести: Артралгия, миалгия

Отделителна система

Много редки: интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност.

Лабораторни тестове и резултати:

Чести: увеличен кръвен уреен азот

Не чести: удължено протромбиново време, увеличен серумен креатинин, променени чернодробни функционални тестове (увеличени трансминази).

Много редки: хипогликемия е била наблюдавана особено след съвместна употреба с антидиабетни лекарствени продукти и инсулин.

4.9. Предозиране

Пероралният прием на големи количества кларитромицин може да породи симптоми от страна на стомашно-чревния тракт. Пациент с предхождащо биполярно разстройство погълнал 8 g кларитромицин е показал нарушен ментален статус, параноидно поведение, хипокалемия и хипоксемия. Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането следва да се третират чрез стомашен лаваж и общи поддържащи мерки. Както при останалите макролиди, серумните нива на кларитромицин не се повлияват значително от хемо и перитонеална диализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролиди

АТС код: J01FA09

Общи данни

Механизъм на действие: Кларитромицин е полусинтетично производно на еритромицин. Той упражнява антибактериално действие посредством свързването с 50s рибозомалната субединица на чувствителни бактерии и потиска белтъчния синтез. Активен е срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. 14-(R)-хидрокси метаболитът на кларитромицин също притежава антимикробна активност. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) на метаболита по принцип са равни или два пъти по-високи от МИК на изходната съставка.

Граници:

Критичните концентрации, които определят границите, разграничаващи чувствителните щамове от резистентните са:

Препоръки на BSAC :

Za staphylococci, streptococci и M. catarrhalis

Чувствителни (S): ≤ 0.5 mg/L

Резистентни (R): > 0.5 mg/L

Za H. influenzae

Чувствителни (S): ≤ 0.5 mg/L

Резистентни (R): > 16.0 mg/L

Препоръки на NCCLS:

Za staphylococci

S: ≤ 2.0 mg/L

R: ≥ 8.0 mg/L

Za streptococci

S: ≤ 0.25 mg/L

R: ≥ 1.0 mg/L

Za H. influenzae

Чувствителни (S): ≤ 8.0 mg/L

Резистентни (R): ≥ 32.0 mg/L

For *H. pylori*

S: < 0.25 mg/L

R: > 2.0 mg/L

Чувствителност:

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове. Информацията за разпространението на локалната резистентност е полезна и трябва да се има пред вид при лечението на тежки инфекции. Тази информация може да даде само приблизителни насоки за вероятната чувствителност на даден щам към антибиотика.

Еритромицин / макролид резистентните микроорганизми следва да се считат за резистентни към кларитромицин.

Обичайно чувствителни:

Грам позитивни аеробни бактерии

Listeria monocytogenes

*Mycobacterium avium**

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

*Mycobacterium intracellulare**

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium leprae

Staphylococcus aureus (methicillin чувствителни)*

Streptococci група С, F, G

Streptococcus agalactiae (група В)

*Streptococcus pneumoniae**



*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus spp.

Грам негативни аероби

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

*Haemophilus influenzae** §

Haemophilus para influenzae * §

*Helicobacter pylori**

*Legionella pneumophila**

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Грам позитивни анаеробни бактерии

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Prevotella melaninogenica(официално известна като *Bacteroides melaninogenicus*)

Propionibacterium acnes

Други микроорганизми

Borrelia burgdorferi

Chlamydia pneumoniae(TWAR)*

Chlamydia trachomatis

*Mycoplasma pneumoniae**

Treponema pallidum

Щамове с придобитата резистентност към кларитромицин

Грам позитивни аеробни бактерии

Staphylococcus aureus(methicillin резистентни)⁺

Staphylococcus aureus(methicillin чувствителни)*

Coagulase-negative staphylococci⁺

*Streptococcus pneumoniae**⁺

*Streptococcus pyogenes**

Streptococcus spp.

Наследствено резистентни към кларитромицин микроорганизми

Грам негативни аеробни бактерии

Enterobacteriaceae

Неферментиращи лактоза грам(-) bacilli

*Отнася се за тези от видовете, при които ефикасността е доказана при клинични показания

⁺ Отнася се за видовете, при които е наблюдавана висока честота на резистентност (напр. по-висока от 50%) в една или повече области/страни/регион (и) в ЕС

§⁺ Отнася се за видовете, които показват естествена средна чувствителност към кларитромицин

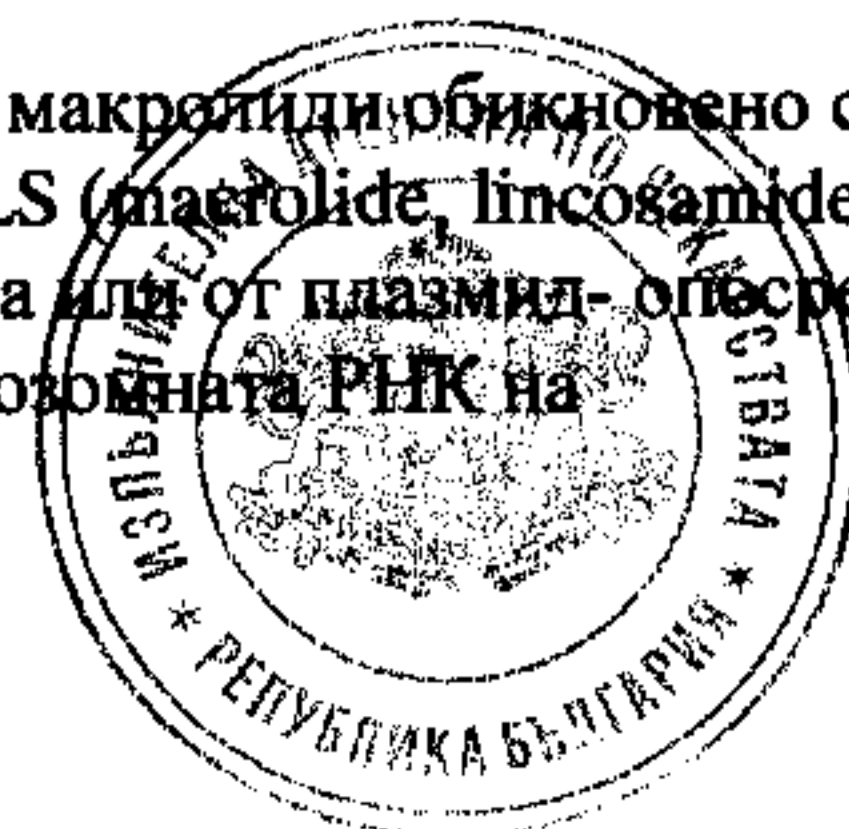
Резистентност:

Кръстосана резистентност:

Кларитромицин демонстрира кръстосана резистентност с еритромицин.

Механизъм на резистентност:

Резистентността при грам- положителни микроорганизми към макролиди обикновено се дължи на увреждане на антимикуробното място на свързване. Тази MLS (macrolide, lincosamide, streptogramin B) резистентност може да бъде или хромозомална или от плазмид- опосредствана и се предизвиква от метилиране на адениновата база в 23s рибозомната РНК на



50s субединицата. По-рядко срещан механизъм на резистентност включва разрушаване чрез инактивиращи ензими като естераза или активен ефлукс на антимикробния агент от бактериите. Много грам негативни микроорганизми са по принцип резистентни към макролиди поради невъзможността на същите ефективно да пенетрират през външната клетъчна мембрана. Грам негативните микроорганизми могат да продуцират също така рибозомна метилаза или макролид инактивиращи ензими.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кларитромицин добре и бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт- предимно в тънките черва. Преминава през first pass метаболизъм след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на доза от 250 mg е приблизително 50 %. Храната леко забавя абсорбцията, но не повлиява степента на бионаличност. Ето защо кларитромицин може да се дава без значение от времето на хранене. Поради химическия си строеж (6-O-Methylerythromycin) кларитромицин е сравнително устойчив на разлагане от стомашния сок. Максимални плазмени концентрации от 1- 2 µg/ ml кларитромицин се наблюдават при възрастни след перорална доза от 250 mg два пъти дневно. След доза от 500 mg кларитромицин максималната плазмена концентрация е 2.8 µg/ ml .

След прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно микробиологично активният 14-хидрокси метаболит достига максималната плазмена концентрация от 0.6 µg/ ml . Стабилни концентрации на насищане (steady- state) се достигат след два дни дозиране.

Разпределение

Кларитромицин се разпределя добре в цялото тяло с приблизителен обем на разпределение от 200-400 l. Кларитромицин достига концентрации в някои тъкани няколкократно по- високи от същите циркулиращи 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.

Биотрансформация и елиминиране

Кларитромицин бързо и екстензивно се метаболизира в черния дроб. Метаболизмът главно включва N- деалкилиране, окисление и стереоспецифично хидроксилиране на позиция C 14. Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна поради насищане на чернодробния метаболизъм във високи дози. Времето на попуелиминиране нараства от 2- 4 часа след 250 mg кларитромицин два пъти дневно на 5 часа след 500 mg кларитромицин два пъти дневно. Времето на полуживот на активния 14- хидрокси метаболит варира от 5 до 6 часа след прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно.

След перорално приложение на радиоактивен кларитромицин 70- 80 % се откриват във фецеса. Около 20- 30 % от приложеното количество се откриват непроменени в урината. Тази пропорция нараства с нарастването на дозата. Бъбречната недостатъчност увеличава нивото на кларитромицин в плазмата, ако дозата не се намали.

Общият плазмен клирънс е изчислен на приблизително 700 ml/ min, бъбречният клирънс е приблизително 170 ml/ min.

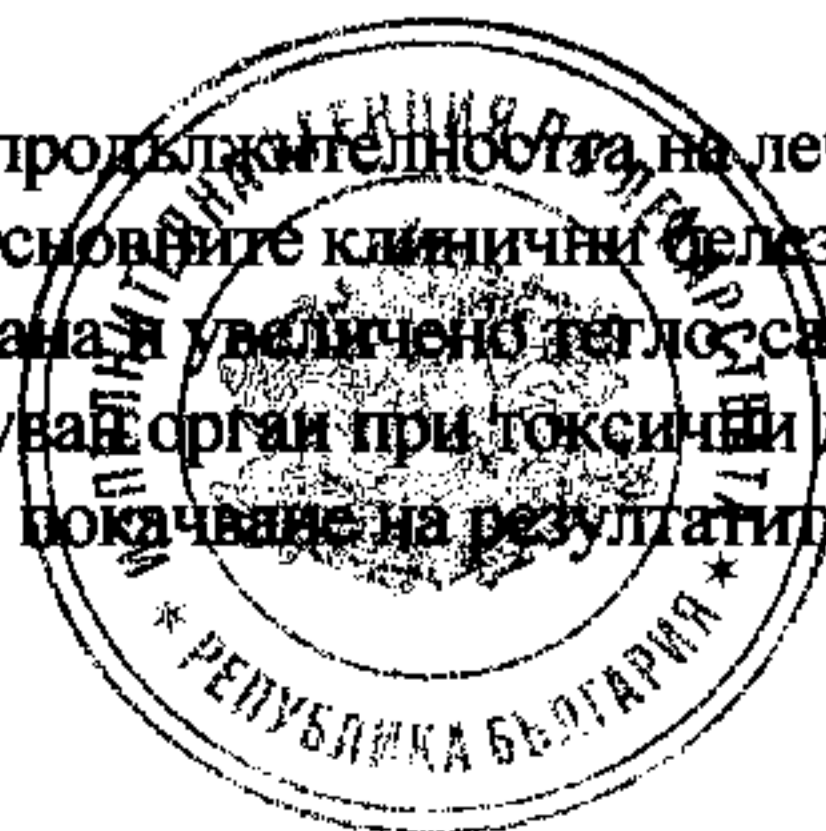
Рискови групи

Бъбречна недостатъчност: намалената бъбречна функция води до увеличени плазмени нива на кларитромицин и активния му метаболит.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В проучвания на остра токсичност при плъхове и мишки, средната летална доза е по- висока от най-високата приложима доза (5 g/ kg).

В проучвания с многократни дози, токсичността зависи от дозата, продължителността на лечение и вида. Кучетата са по- чувствителни от приматите или плъховете. Основните клинични белези при токсични дози включват повръщане, слабост, намален прием на храна и увеличено слюноотделяне, дехидратация и хиперактивност. При всички видове основно атакуван орган при токсични дози е черният дроб. Хепатотоксичността е била установена чрез ранното покачване на резултатите от



чернодробните функционални тестове. Прекратяването на приема обичайно е довело до възстановяване на нормалните стойности или понижаване в тази посока. Други тъкани, но по-малко засегнати са били стомаха, тимуса и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. При дози, близки до терапевтичните, инфекция на конюнктивата и лакримация се е появила само при кучета. При масивни дози от 400 mg/ kg дневно, при някои кучета и маймуни се е появил опакитет и/или оток на корнеята.

Няма данни за увреден фертилитет и репродукция при проучвания с плъхове. Кларитромицин не е показал тератогенност при проучвания с плъхове (Wistar (p.o.) и Sprague-Dawley (p.o. и i. v.)), новозеландски бели зайци и маймуни (сулополюс). Обаче, понататъшно подобно проучване при плъхове (Sprague-Dawley) е показало нисък процент (6%) случаи на кардиоваскуларни аномалии, които се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания при мишки са показали варираща честота (3-30%) на цепнато небце и ембрионална загуба при маймуни, но само при дозови нива, които са били ясно токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

	250 mg mg/ tabl.	500 mg mg/ tabl.
Кроскармелоза натрий	30.50	61.00
Микрокристална целулоза	99.00	198.00
Повидон	17.50	35.00
Стеаринова киселина	11.00	22.00
Магнезиев стерат	6.50	13.00
Пречистена вода	q.s.	q.s.
Пречистен талк	7.0	14.00
Колоиден силициев диоксид	6.0	12.00
Пропилен гликол	3.0	6.0

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не е приложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Klabax 250 mg е пакетирани в блистерни ленти поставени в картонени кутии по 7, 10, 12 или 14 таблетки. Klabax 500 mg е пакетирани в блистерни ленти поставени в картонени кутии по 7, 10 или 14 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Няма специални изисквания



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RANBAXY UK LIMITED
20 Balderton Street
London W1K 6TL
Великобритания

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

KLAVAX 250 mg- 20030641

KLAVAX 500 mg- 20030642

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

07.10.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2008 г.

