

ОДОБР... О!
ДАТА... 6405 / 08. 12. 2009

PT-20010617/
22.06.06

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Klacid 125 mg/5ml granules for oral suspension
Клацид 125 mg/5ml гранули за перорална суспензия

Klacid 250 mg/5ml granules for oral suspension
Клацид 250 mg/5ml гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от готовата суспензията за перорално приложение съдържат съответно 125 mg или 250 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Гранулите са приготвяне на пероралната суспензия са бели до почти бели на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

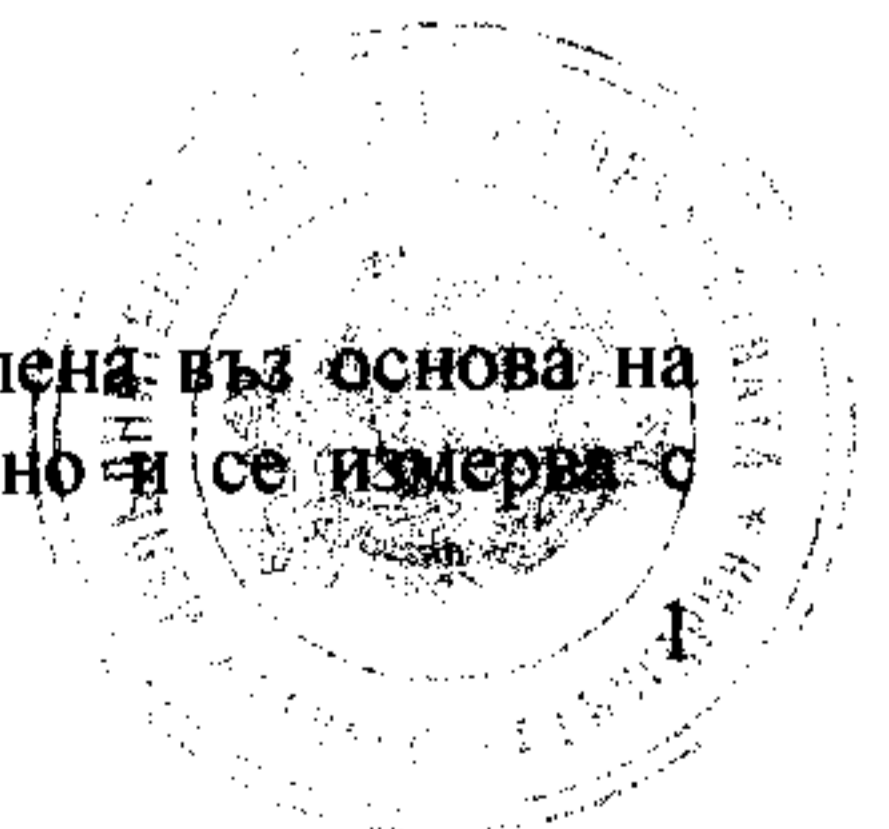
Klacid 250 mg е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми. Показанията включват:

- Инфекции на долните дихателни пътища, като бронхит и пневмония.
- Инфекции на горните дихателни пътища, като синусит и фарингит.
- Инфекции на кожата и меките тъкани, като фоликулит, целулит и еризипел.
- Остро възпаление на средното ухо.

Както при останалите антибиотици, преди предписването на Klacid е необходимо да се има предвид честотата на локална резистентност и свързаните с нея препоръки за предписване на антибиотиците.

4.2 Дозировка и начин на приложение

На таблицата по-долу е представена дозировката при деца, определена въз основа на телесното тегло (kg). Необходимата доза се приема два пъти дневно и се измерва с



помощта на приложената стандартизирана лъжичка, на която са отбелязани съответно 2,5 ml (1/2 мерителна лъжичка) и 5 ml (1 мерителна лъжичка).

Тегло* (kg)	Приблизителна възраст (години)	Дозировка два пъти дневно (125 mg/5ml)	Дозировка два пъти дневно (250 mg /5ml)
*8-11	1-2	2,5 ml (1/2 мер.лъж.)	-
12-19	3-6	5,00 ml (1 мер.лъж.)	2,5 ml (1/2 мер.лъж.)
20-29	7-9	7,50 ml (1+1/2 мер.лъж.)	3,75 ml
30-40	10-12	10,00 ml (2 мер.лъж.)	5 ml (1 мер.лъж.)

* При деца с тегло под 8 kg, дозата трябва да се определя на база килограм телесно тегло (около 7,5 mg/kg, два пъти дневно).

Продължителността на лечението обикновено е 5 до 10 дни, в зависимост от вида на причинителя и тежестта на състоянието. Приготвената суспензия може да се приема с или без храна и може да бъде приета например с мляко.

Приготвяне на пероралната суспензия: към гранулите в бутилката се добавят 32 ml вода, разклаща се до пълно разтваряне на гранулите, при което трябва да се получи 60 ml готова суспензия. 5 ml от така приготвената суспензия съдържат съответно 125 или 250 mg кларитромицин.

Пациенти с бъбречно увреждане: при деца с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дозата трябва да бъде намалена на половина (напр. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно, в случай на по-тежки инфекции). При тези пациенти лечението не трябва да превишава 14 дни.

4.3 Противопоказания

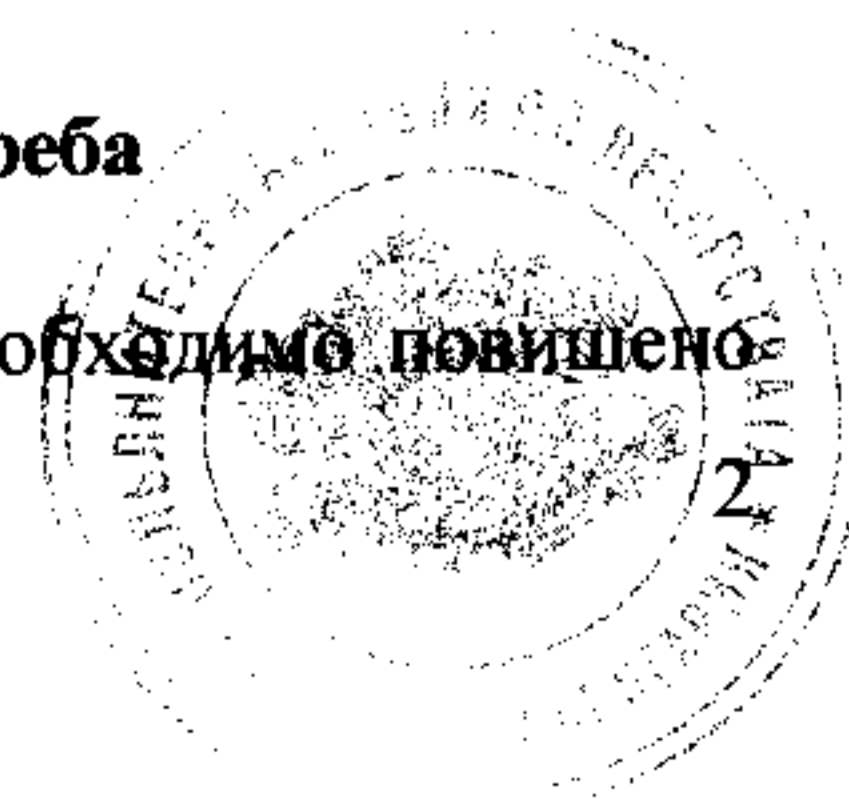
Кларитромицин е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, както и в случай на свръхчувствителност към макролидни антибиотици.

Едновременното приложение на кларитромицин и някое от следните лекарства е противопоказано: цизаприд, пимозид, терфенадин и ерготамин или дихидроерготамин (вж. т. 4.5).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с хипокалиемия (удължаване на QT-интервала).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кларитромицин се отделя главно през черния дроб. Ето защо е необходимо повишено



внимание при приложението на антибиотика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Повишено внимание е необходимо и при приложението на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. също т. 4.2).

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в напреднала възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност, понякога с фатален изход (вж. също т. 4.5 и т. 4.8).

Необходимо е и повишено внимание по отношение на възможността за кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролиди, наред с линкомицин и клиндамицин.

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални средства, включително макролиди и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. *Clostridium difficile* – свързана диария (CDAD) е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални средства, включително кларитромицин и може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства 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 приложението на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложението на антибиотичното лечение.

Както при другите антибиотици, продължителното лечение с кларитромицин може да доведе до колонизирането на множество резистентни бактерии и гъбички. При появата на суперинфекции, е необходимо започването на подходящо лечение.

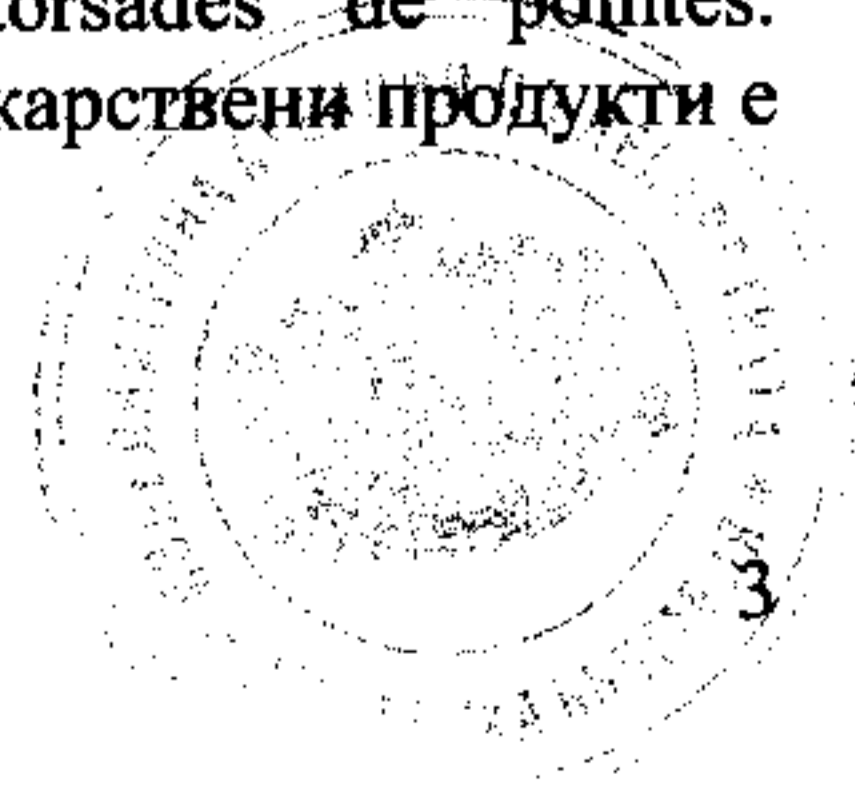
Съобщавани са случаи на екзацербация на симптомите на миастения гравис при пациенти на лечение с кларитромицин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Цизаприд, пимозид и терфенадин

Има съобщения, че кларитромицин повишава плазмените нива на цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин. Повишените нива на тези лекарства може да доведат до повишен риск от камерни ритъмни нарушения, особено *torsades de pointes*. Едновременното приложение на кларитромицин и някой от тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. т. 4.3).



Ерготамин/дихидроерготамин

Пост-маркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготинова токсичност, характеризираща се с вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително централната нервна система.. Едновременното приложение на кларитромицин и тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. т. 4.3).

Ефект на други лекарствени продукти върху кларитромицин

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

Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишавани 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(R)-хидрокси-кларитромицин не са значително променени при едновременното приложение на флуконазол. Не се налага адаптиране (промяна) на дозата на кларитромицин.

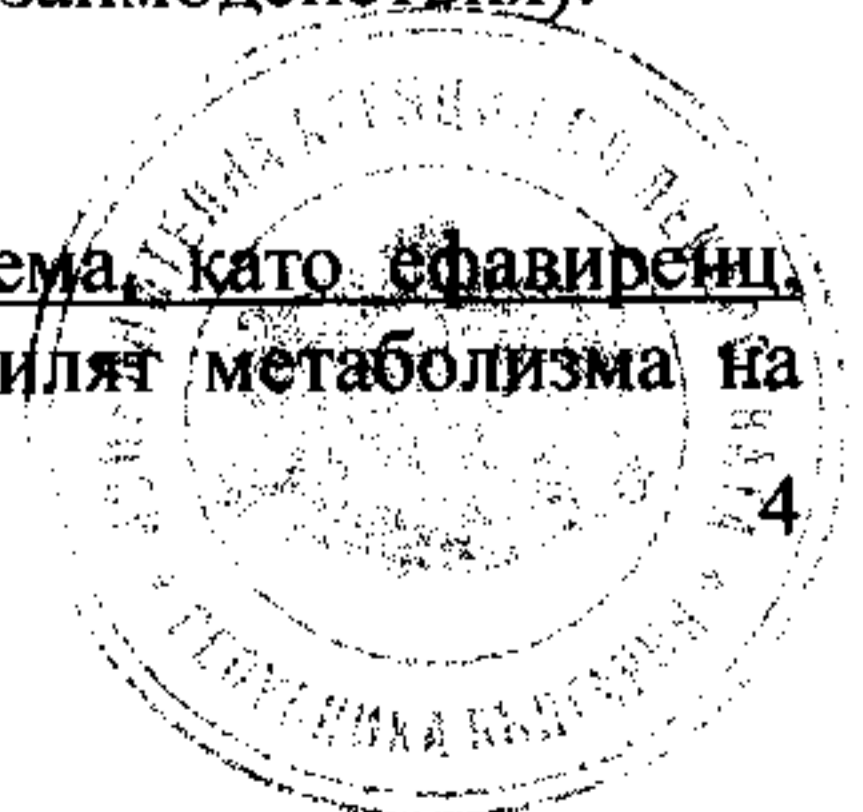
Ритонавир

Едновременното приложение на кларитромицин и ритонавир води до повишаване на площта под кривата (AUC), максималната концентрация (C_{max}) и минималната концентрация (C_{min}) на кларитромицин. Поради широкия терапевтичен индекс на кларитромицин, не се налага намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция.

При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на кларитромицин, като Klacid таблетки с незабавно освобождаване, Klacid сашета или Klacid перорална суспензия за приложение при деца (не всички форми може да бъдат на пазара).

Дози кларитромицин по-високи от 1000 mg дневно не трябва да бъдат прилагане едновременно с протеазни инхибитори (вж.т.4.2). Подобно адаптиране на дозата трябва да се има предвид и при пациентите с понижена бъбречна функция, в случаите когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен усилвател, заедно с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (виж раздела по-долу, двустранни фармакокинетични взаимодействия).

Мощните индуктори на цитохром P450 метаболизиращата система, като еfavиренци, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин може да засилят метаболизма на



кларитромицин и по този начин да доведат до по-ниски плазмени нива на кларитромицин и съответно по-високи нива на 14(R)-хидрокси-кларитромицин, метаболит, който също има микробиологична активност. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14(R)-хидрокси-кларитромицин са различни за отделните бактерии, очакваният терапевтичен ефект може да бъде нарушен при едновременното приложение на кларитромицин и ензимни индуктори.

Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти

Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, метаболизирани 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 едновременно прилаганите с кларитромицин лекарства.

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 субстратите на CYP3A имат тесни граници на безопасност (напр. карбамазепин) и/или субстратата се метаболизира екстензивно от този ензим. Може да се обмисли промяна на дозата, а когато е възможно и редовно проследяване на серумните концентрации на лекарствата, метаболизирани предимно от CYP3A, при пациентите приемащи едновременно кларитромицин.

Антиаритмици

Има пост-маркетингови съобщения за появата на torsade de pointes при едновременното приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. Необходимо е проследяване на електрокардиограмата за удължаване на QTc-интервала при приложението на кларитромицин с тези лекарства. Необходимо е и проследяване серумните концентрации на тези лекарства.

Карбамазепин

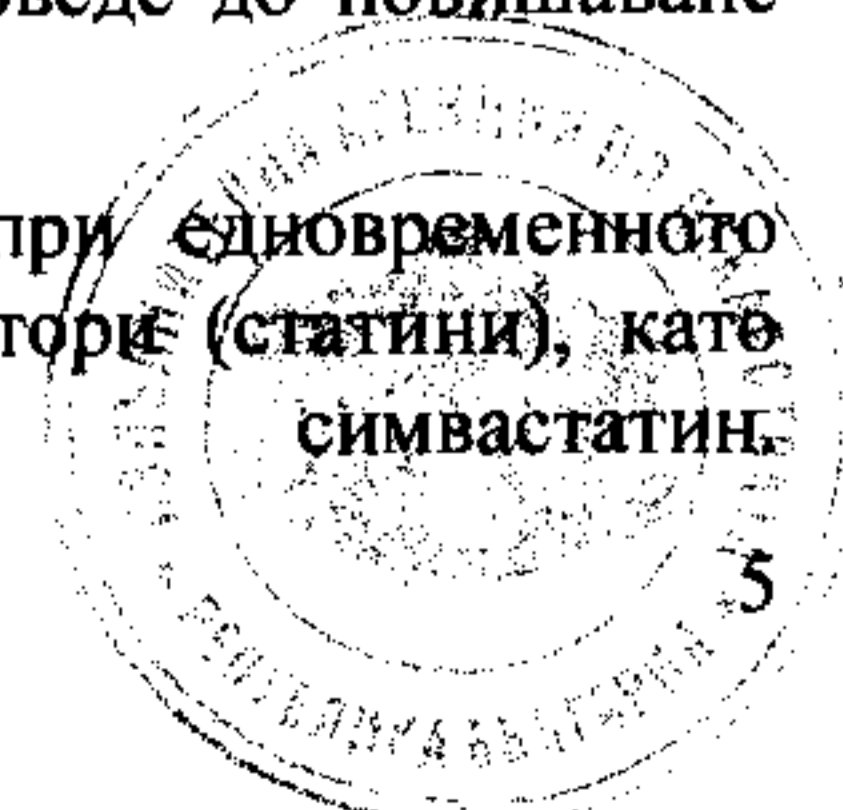
По време на лечението с кларитромицин, метаболизмът на карбамазепин може да бъде инхибиран.

В резултат на това може да се наблюдава повишаване серумните концентрации на карбамазепин, което налага обмисляне понижаване на неговата доза.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. ловастатин, симвастатин)

Кларитромицин инхибира метаболизмът на множество 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазни инхибитори. Това може да доведе до повишаване плазмените нива на тези лекарства.

В редки случаи е съобщавано за появата на рабдомиолиза при едновременното приложение на кларитромицин и HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), като ловастатин или симвастатин.



Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на миопатия. Необходимо е обмисляне промяна в дозата на статина или използването на статин, при който е налице по-малка зависимост на метаболизма от CYP3A, напр. правастатин.

Перорални антикоагуланти (напр. варфарин, аценокумарол)

В отделни случаи, при пациентите, приемащи кларитромицин и перорални антикоагуланти, може да е налице повишаване на фармакологичните ефекти и дори токсични ефекти от страна на тези лекарства. International normalized ratio (INR) или протромбиновото време трябва да бъдат внимателно проследявани по време на едновременното лечение с кларитромицин и перорални антикоагуланти.

Силденафил, тадалафил и варденафил

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

Теофилин

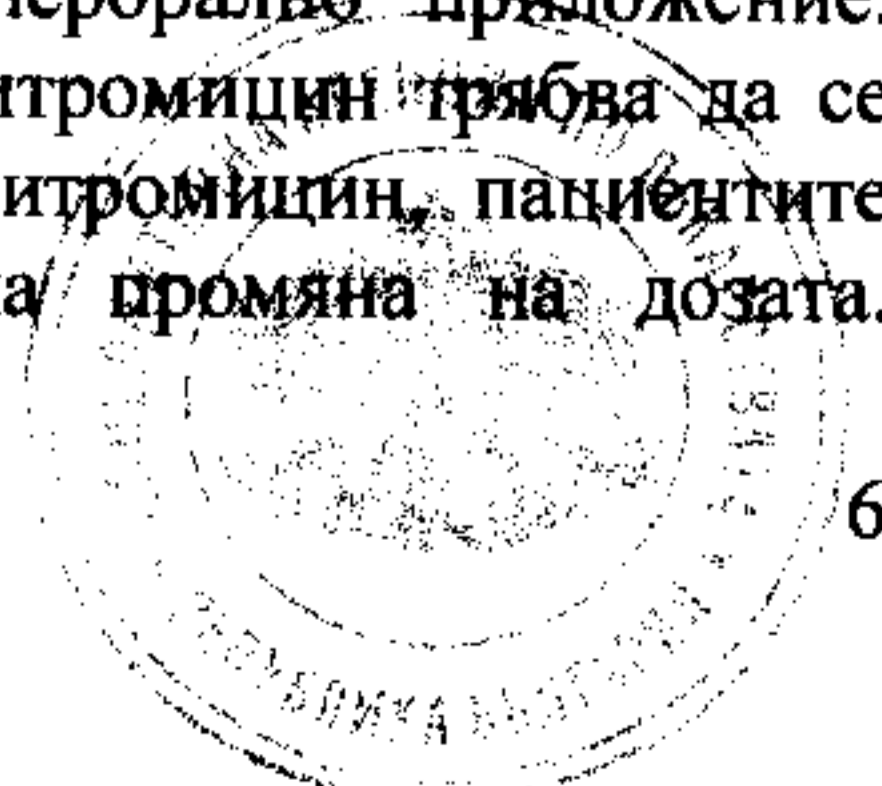
Метаболизмът на теофилин може да бъде инхибиран по време на лечението с кларитромицин. В резултат на това, серумните концентрации на теофилин може да нараснат, което да наложи съответно понижаване на дозата.

Толтеродин

Метаболизмът на толтеродин се осъществява предимно с помощта на 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при популацията с липса (недостиг) на CYP2D6, метаболизмът се извършва с помощта на CYP3A. При тази група, инхибирането на CYP3A води до по-високи серумни концентрации на толтеродин. Може да е необходимо намаляване дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като кларитромицин.

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

При едновременното приложение на мидазолам с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно), е наблюдавано 2,7-пъти повишаване AUC на мидазолам, след интравенозно приложение на мидазолам и 7-пъти след перорално приложение. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. При интравенозно приложение на мидазолам с кларитромицин, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата.



Същите предпазни мерки трябва да се приложат и по отношение на другите бензодиазепини, метаболизирани от СУРЗА, включително триазолам и алпразолам. По отношение на бензодиазепините, които не се метаболизират от СУРЗА (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква взаимодействие с кларитромицин. Има пост-маркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите по отношение на повишаване на фармакологичните ефекти върху ЦНС.

Омепразол

AUC на омепразол се увеличава с 89% при едновременното приложение на кларитромицин за ерадикация на *H. pylori*; въпреки това промяната в средната стойност на стомашното рН за период от 24 часа от 5,2 (при самостоятелното приложение на омепразол) на 5,7 (при омепразол + кларитромицин) не се определя като клинично значима.

Няма *in-vivo* данни при човека, показващи взаимодействие между кларитромицин и следните лекарства: апребитант, елетриптан, халофантрин и зипразидон. Въпреки това, поради *in vitro* данните показващи, че тези лекарства са субстрати на СУРЗА е необходимо повишено внимание при едновременното им приложение с кларитромицин.

Елетриптан не трябва да се прилага с инхибитори на СУРЗА, като кларитромицин.

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействието на инхибитори на СУРЗА, включително кларитромицин, с циклоспорин, такролимус, метилпреднизолон, винбластин и цилостазол.

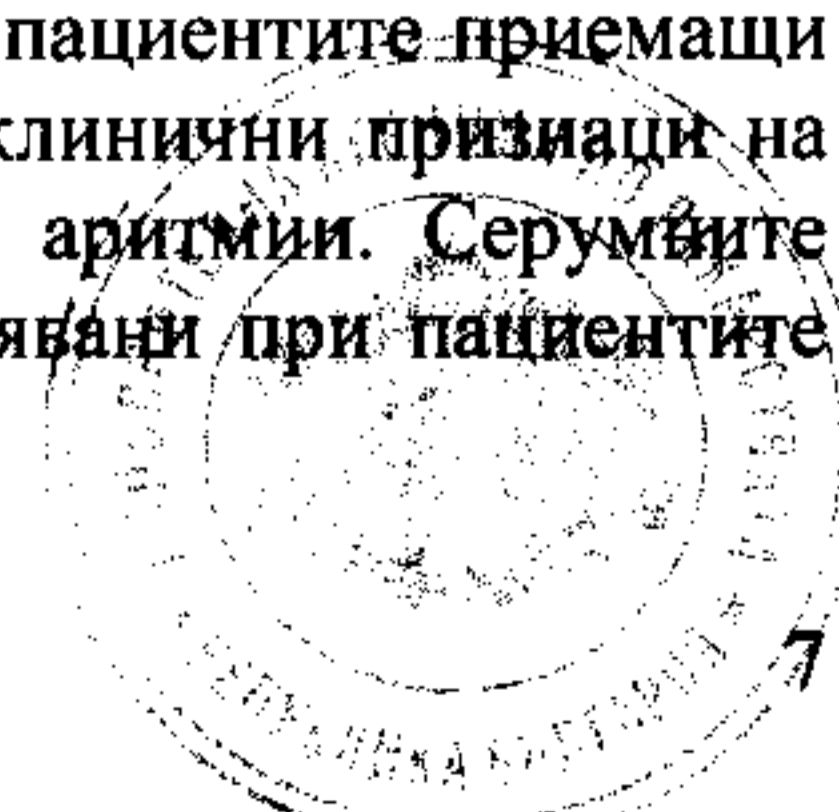
Други взаимодействия

Колхицин

Колхицин е субстрат както на СУРЗА, така и на ефлуксната транспортна система, Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите макролиди са инхибитори на СУРЗА и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, инхибирането на Pgp и/или СУРЗА от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на клинични симптоми на колхицинова токсичност (вж. т. 4.4).

Дигоксин

Дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система, Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременното 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 серумни концентрации на дигоксин при пациентите приемащи кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци на дигоксинова интоксикация, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациентите приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.



Зидовудин

Наблюдавани са понижени серумни нива на зидовудин, в резултат на понижената абсорбция на зидовудин в присъствието на кларитромицин, при възрастни на комбинирано лечение с кларитромицин и зидовудин. Тъй като кларитромицин очевидно въздейства върху абсорбцията на зидовудин при едновременното приложение на перорален зидовудин, пациентите трябва да спазват 4-часов интервал между приема на двете лекарства. Това взаимодействие не се наблюдава при педиатрични пациенти с HIV-инфекция, приемащи кларитромицин под формата на суспензия и зидовудин. Това взаимодействие не е характерно при приложението на кларитромицин под формата на интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействието на инхибитори на СУРЗА, включително кларитромицин с лекарства, за които не се смята че се метаболизират от СУРЗА, включително фенитоин и валпроат. Препоръчва се определяне серумните нива на тези продукти при приложението им с кларитромицин. Съобщавани са случаи на повишени концентрации.

Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

Атазанавир

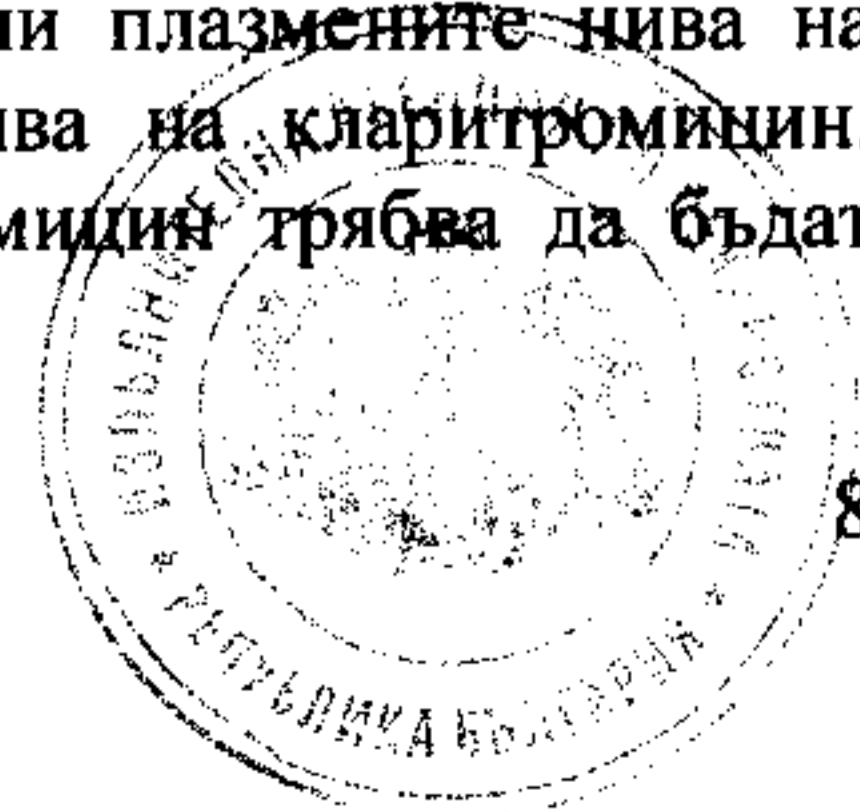
Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на СУРЗА, което води до двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение експозицията на кларитромицин и 70% понижение експозицията 14(R)-хидрокси-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен индекс (прозорец) на кларитромицин, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%.

При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на кларитромицин, като Klacid таблетки с незабавно освобождаване, Klacid сашета или Klacid перорална суспензия за приложение при деца (не всички форми може да бъдат на пазара).

Дози кларитромицин по-високи от 1000 mg дневно не трябва да бъдат прилагане едновременно с протеазни инхибитори (вж.т.4.2).

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на СУРЗА, което води до двупосочно взаимодействие: Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, а итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите приемащи едновременно итраконазол и кларитромицин трябва да бъдат



редовно проследявани за признаци или симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A, което определя наличието на данни за двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното 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 на равновесните концентрации (AUC) и максималните концентрации (C_{max}) на саквинавир, съответно 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелното приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и C_{max} на кларитромицин са били с около 40% по-високи, в сравнение с тези при самостоятелното приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време по време на проучвания по отношение на дозата/лекарствената форма.

Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на меките желатинови капсули не са показателни по отношение на ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на неподсилен саквинавир не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин (вж. раздела по-горе, ефект на други лекарствени продукти върху кларитромицин).

4.6 Бременност и кърмене

Този лекарствен продукт е предназначен за приложение предимно в педиатрията. Въпреки, това при приложението на деца след пубертета, винаги трябва да се изключва възможността за бременност.

В случай, че продукта се използва от възрастни да се има предвид следното: Безопасността на кларитромицин по време на бременност и кърмене не е установена. Имайки предвид различните (променливи) резултати от проучванията при мишки, плъхове, зайци и маймуни, възможността от нежелани ефекти върху ембрио-феталното развитие не може да бъде изключена. Ето защо, не се препоръчва приложението по време на бременност, без внимателна преценка на съотношението полза/риск. Кларитромицин се отделя в кърмата при човека.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт е предназначен за приложение предимно в педиатрията. Няма данни за влиянието на продукта върху способността за шофиране. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

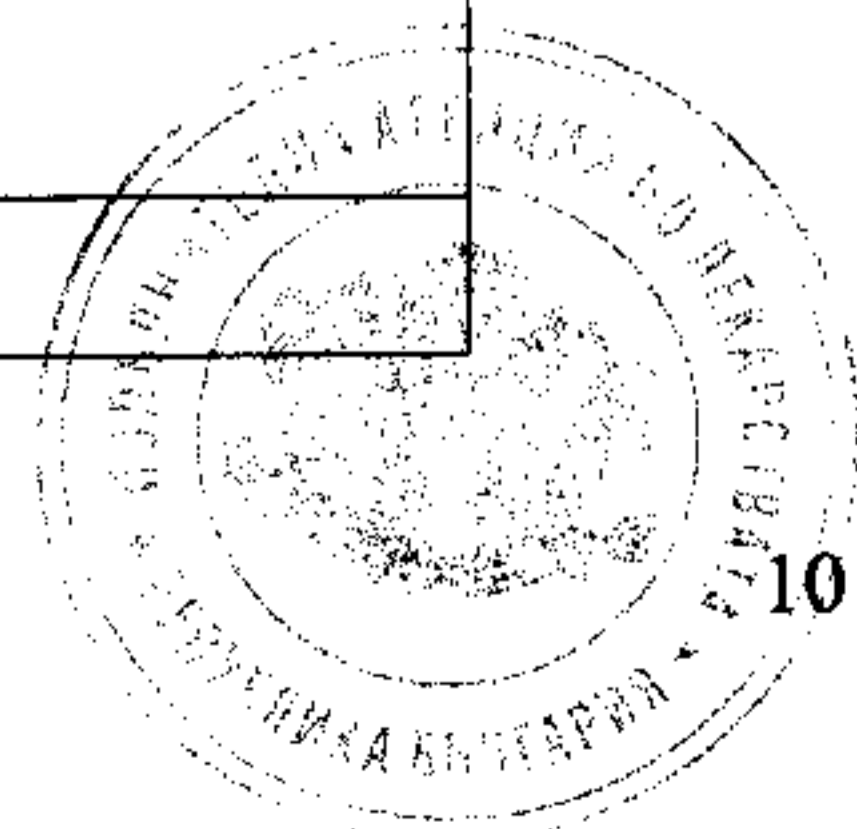


Клиничен опит

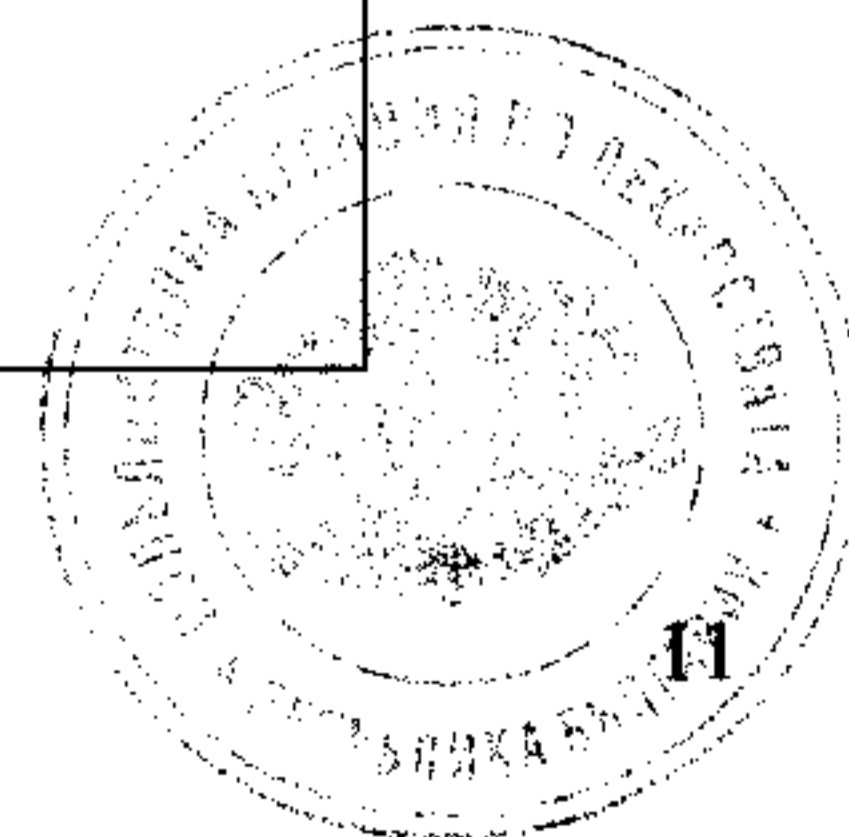
Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са нарушенията от страна на стомашно-чревния тракт (гадене, повръщане, дария, диспепсия, коремна болка).

* **Чести:** честота от $\geq 1/100$ (1%) до $< 1/10$ (10%)
Нечести: честота от $\geq 1/1000$ (0,1%) до $\leq 1/100$ (1%).

Системо-органна класификация	Честота*	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Гастроентерит Орална кандидоза Пустуларен обрив Ринит Вагинална кандидоза Вагинална инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Анемия Еозинофилия Хипохромна анемия Левкопения Тромбоцитопения Нарушения от страна на белите кръвни клетки
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Анорексия Хиперхлоремия Хиперурикемия Хипокалциемия Повишение на апетита
Психични нарушения	Нечести	Депресия Безсъние Нервност Сомнолентност
Нарушения на нервната система	Чести Нечести	Нарушение на вкуса Замаяност Главоболие Тремор
Нарушения на очите	Нечести	Конюнктивит Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Увреждане на ухото Шум в ушите Вертиго
Съдови нарушения	Нечести	Вазодилатация



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Астма Диспнея Белодробно нарушение
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка Диария Диспепсия Гадене
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Подуване на корема Запек Сухота в устата Уригване Флатуленция Стомашно-чревно нарушение Стомашно-чревно кървене Стоматит Промяна в оцветяването на езика Повръщане
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Суха кожа Екзема Хиперхидроза Сърбеж Обрив Макуло-папуларен обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Албинурия Хематурия Пиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Генитално течение
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Астения Гръдна болка Лекарствено взаимодействие Оток на лицето Физическо неразположение Болка Млечница



Изследвания	Нечести	Повишение на алкалната аминотрансфераза Повишение на алкалната фосфатаза Повишение на аспартат аминотрансферазата Повишение на серумния креатинин Повишение на кръвната лактат дехидрогеназа Повишение на кръвната урея Нарушения в лабораторните изследвания Нарушения в чернодробните функционални тестове Понижение на протромбина
-------------	---------	---

Пост-маркетингов опит

Нежелани лекарствени реакции отговарят на тези, наблюдавани по време на клиничните проучвания.

Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с неустановен брой, не винаги е възможно надеждно определяне на тяхната честота или причинно-следствена връзка с приема на лекарството. Експозицията на пациентите се определя като по-голяма от 1 билион пациенто-дни лечение с кларитромицин.

Инфекции и инфестации:

Орална кандидоза

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Левкопения, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система:

Анафилактична реакция,
Свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето:

Хипогликемия.

Психични нарушения:

Необичайни сънища, тревожност, състояние на обърканост, деперсонализация, дезориентация, депресия, халюцинации, безсъние, психотично нарушение.



Нарушения на нервната система:

Конвулсии, замаяност, загуба на вкуса и обонянието, промяна (нарушение) на вкуса и обонянието

Нарушения на ухото и лабиринта:

Глухота, шум в ушите, вертиго

Сърдечни нарушения:

Удължаване на QT-интервала в ЕКГ, *torsades de pointes*, камерна тахикардия.

Стомашно-чревни нарушения:

Глосит, остър панкреатит, стоматит, промяна в оцветяването на езика, промяна в оцветяването на зъбите.

Хепато-билиарни нарушения:

Чернодробна недостатъчност, хепатит, холестатичен хепатит, холестатична жълтеница, хепатоцелуларна жълтеница, нарушение на чернодробната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Обрив, синдром на *Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза, уртикария.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Интерстициален нефрит.

Изследвания:

Повишение на серумния креатинин, повишение на чернодробните ензими.

Както при другите антибиотици, продължителното лечение с кларитромицин може да доведе до колонизирането на множество резистентни бактерии и гъбички. При появата на суперинфекции, е необходимо започването на подходящо лечение

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални средства, включително кларитромицин и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. Ето защо, тази диагноза трябва да се има предвид при пациентите с последваща антибактериалното лечение диария.

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова интоксикация при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в напреднала възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност, понякога с фатален изход (вж. също т. 4.4 и т. 4.5).

4.9 Предозиране

Получените съобщения показват, че приема на големи количества кларитромицин може



да доведе до появата на стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполярно разстройство, приел 8 g кларитромицин е наблюдавано последващо нарушение на менталните функции, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. Нежеланите ефекти, придружаващи предозирането, трябва да се лекуват с помощта на стомашна промивка и поддържащи мерки.

Както при останалите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анти-инфекциозни средства, АТС код: J01FA09

Общи характеристики

Механизъм на действие

Кларитромицин е антибиотик, принадлежащ към групата на макролидните антибиотици. Той проявява антибактериалното си действие чрез инхибиране синтеза на вътреклетъчните протеини на чувствителните бактерии. Той се свързва селективно с 50s субединицата на бактериалните рибозоми и по този начин предотвратява транслокацията на активираните аминокиселини.

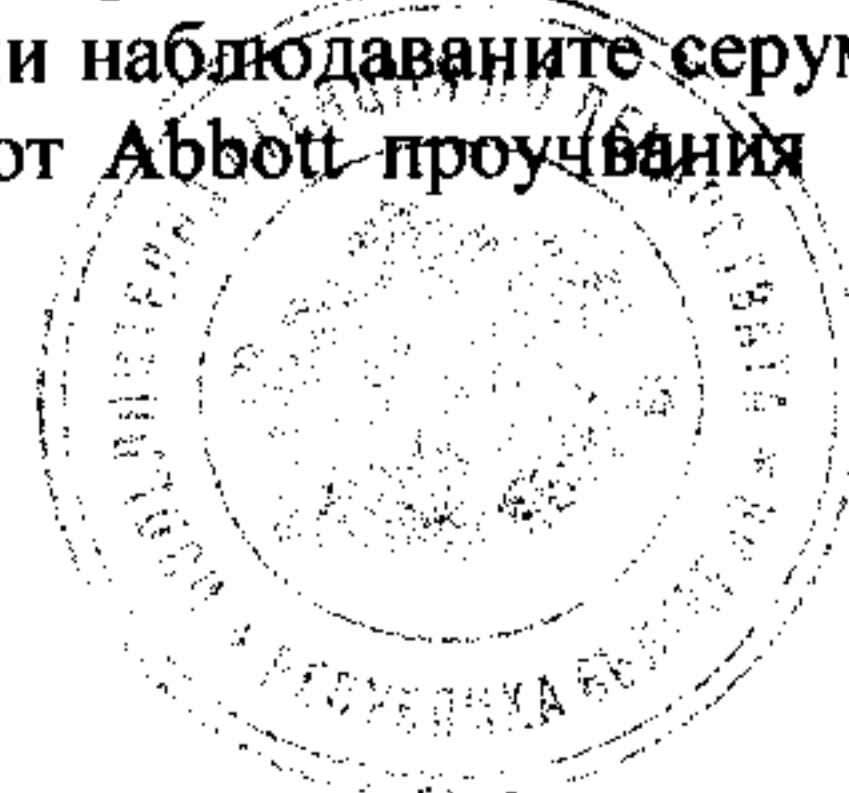
Кларитромицин проявява значително бактерицидно действие срещу множество бактериални щамове. Това включва *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium*, и *M. Intracellulare*.

14(R)-хидрокси метаболитът на кларитромицин, образуван в резултат на метаболизма на основния продукт при хора, също проявява антимикробна активност. Този метаболит има по-ниска активност спрямо изходния продукт по отношение на повечето организми, включително *Mycobacterium spp.*, с изключение за *H. Influenzae*, спрямо който метаболитът притежава 1 до 2 пъти по-висока активност, в сравнение с изходното вещество. Кларитромицин в комбинация със своя метаболит проявява зависещ от щама адитивен или синергичен ефект, както *in vitro*, така и *in vivo*.

PK/PD връзка

Кларитромицин се разпределя екстензивно в тъканите и течностите на организма. Поради високото проникване в тъканите, интрацелуларните концентрации са по-високи от серумните.

Концентрациите на кларитромицин в сливниците и целия бял дроб са 2- до 6-пъти по високи от тези в серума. На таблицата по-долу са представени наблюдаваните серумни концентрации на кларитромицин по време на проведените от Abbott проучвания при таблетки с незабавно освобождаване.



Средна концентрация на кларитромицин [250mg два пъти дневно]		
Вид тъкан	Тъканна конц.	Серумна конц.
Сливици	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Бял дроб	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Фармакокинетиката на кларитромицин при пероралното приложение на таблетки с незабавно освобождаване (IR) е проучена при възрастни (вж. т. 5.2) и сравнена с тази на кларитромицин таблетки с изменено освобождаване (MR). Установено е, че при прием на еквивалентни дневни дози, площите под кривата (AUC) са равни. Еквивалентни стойности на AUC се очакват и по отношение на тъканните нива, в сравнение с тези наблюдавани при приема на кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване.

Кларитромицин се натрупва екстензивно в алвеоларните макрофаги (AM), като нивата в AM са около 100- до 600-пъти по-високи от тези в плазмата и 4- до 18-пъти по-високи от тези в ELF, при повече от индивидите. Тъй като концентрациите на 14(R)-хидрокси-кларитромицин в AM се доста променливи и не могат да бъдат точно определени при някои пациенти най-общо се приема, че нивата в AM при двете форми таблетки (MR и IR) са сходни. Концентрациите в AM са по-високи от тези в плазмата, като акумулираното при метаболита е по-малко в сравнение с изходния кларитромицин.

Механизъм на резистентност

Придобитата резистентност към макролиди при *S. pneumoniae*, *S. Pyogenes* и *S. aureus* се дължи основно на един от двата механизма (т.е *erm* и *mef* или *msr*). Свързването на антимикуробното средство с рибозомната субединица се предотвратява чрез метилиране на рибозомата от определен ензим (*erm*). Алтернативно, ефлукс механизмът (*mef* или *msr*) може да предотврати достигането на антимикуробното средство до таргетната рибозома чрез изпомпването на антимикуробното средство от клетката. Механизми на непридобита резистентност са установени при *Moraxella* или *Haemophilus spp.* Механизмите на макролидна резистентност са еднакво ефективни по отношение на 14- и 15-членните макролиди, включително еритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин. Механизмите на пеницилинова и макролидна резистентност не са свързани.

Необходимо е повишено внимание по отношение на *erm*-медираната кръстосана резистентност между макролидите, като тази при кларитромицин и линкозамидите и тази при линкомицин и клиндамицин.

Кларитромицин антагонизира бактериалните ефекти на бета-лактамните антибиотици. Ефектите на линкомицин и клиндамицин също са антагонизирани, поне на ниво *in vitro*.

Крайни точки (MIC)



По-долу са представени крайните точки (MIC) за кларитромицин, разделящи чувствителните от резистентни микроорганизми, установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST).

Микроорганизми	Чувствителни (\leq)	Резистентни ($>$)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$
<i>Haemophilus spp.</i> *	1 $\mu\text{g/ml}$	32 $\mu\text{g/ml}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$

Кларитромицин е прилаган за ерадикация на *H. pylori*; минимална инхибираща концентрация (MIC) \leq 0,25 $\mu\text{g/ml}$ определена като чувствителна крайна точка от Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI).*

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и през определено време при отделните видове, което налага необходимостта от информация относно локалната резистентност, особено при лечението на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертно становище в случай, че честотата на локална резистентност е такава, че приложението на дадено средство поне при няколко вида инфекции е поставено под въпрос.

Кларитромицин има подчертан ефект спрямо множество аеробни, анаеробни, Грам-положителни, Грам-отрицателни и киселинно-устойчиви бактерии. Активността на 14(R)-хидрокси-кларитромицин е по-висока от тази на кларитромицин спрямо *Haemophilus influenzae*. *In vitro* проучванията предполагат наличието на адитивен ефект на 14(R)-хидрокси-кларитромицин и изходната молекула по отношение на *H. influenzae*.

Категория 1: чувствителни организми		
Грам-положителни	Грам-отрицателни	Други
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> §	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Peptococcus niger</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	(TWAR)
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Streptococcus</i> група F	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
		<i>Mycobacterium chelonae</i>
		<i>Mycobacterium fortuitum</i>
		<i>Mycobacterium intracellulare</i>
		<i>Mycobacterium kansasii</i>
		<i>Mycobacterium leprae</i>
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>



Категория 2: организми, при които придобитата резистентност може да бъде проблем#
<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентни или чувствителни* към метицилин) + <i>Staphylococcus</i> коагулаза отрицателни + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> група B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>
Категория 3: организми с вътрешна резистентност
<i>Enterobacteriaceae</i> Не-лактозо ферментиращи Грам-отрицателни колонии
* видове спрямо които е установена ефикасност по време на клинични проучвания (при чувствителност)
§ MICs за макролидите и свързаните с тях антибиотици, определят основния (първичен) тип на <i>H. influenzae</i> като такъв с умерена чувствителност.
+ Показва видовете за които е наблюдавана висока степен на резистентност (напр. над 50%) в една или повече области/страни/региони в Европейската общност
$\geq 10\%$ резистентност в поне една страна от Европейската общност

5.2 Фармакокинетични свойства

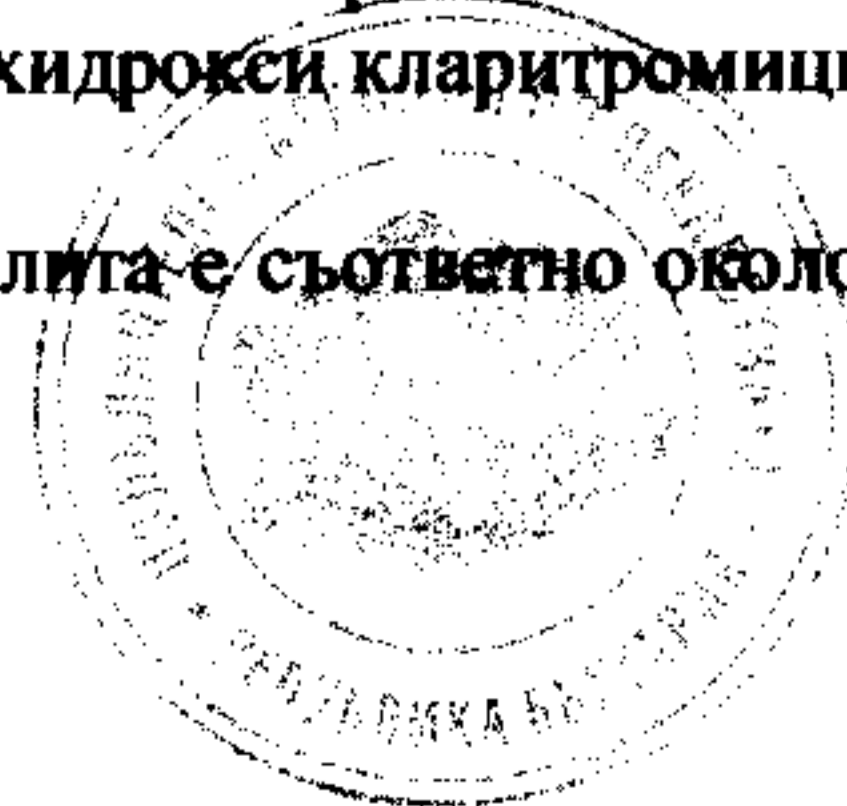
Фармакокинетиката на кларитромицин е проучена първоначално при прилагането му под формата на таблетки. Получените данни показват, че кларитромицин се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт, като абсолютната бионаличност е около 50%. Установено е малко или предвидимо акумулиране, като след многократно приложение метаболизма остава непроменен.

In vivo: Резултатите от *in vivo* проучванията показват, че свързването на кларитромицин с човешките плазмени протеини е около 70% при концентрации 0,45 до 4,5 µg/ml. Понижаване в свързването до 41% при 45,0 µg/ml предполага, че местата на свързване се насищат, но това се среща само при концентрации много над терапевтичните нива на продукта.

In vivo: Нивата на кларитромицин във всички тъкани, с изключение на централната нервна система, са няколко пъти по-високи от циркулиращите нива на продукта. Най-високи концентрации са установени в тъканите на черния дроб и белите дробове, където съотношението тъкан/плазма достига стойности от 10 до 20.

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна. При пациенти получили 250 mg кларитромицин под формата на перорална суспензия, два пъти дневно максималните равновесни плазмени концентрации на кларитромицин и 14-хидрокси кларитромицин са били съответно 1,98 и 0,67 µg/ml, достигнати за период от 2 до 3 дни. Метаболизира се в черния дроб с участието на системата цитохром P450. Установени са три метаболита: N-диметил кларитромицин, декладинозил кларитромицин и 14-хидрокси кларитромицин.

Елиминационният полуживот на изходния продукт и метаболита е съответно около 3-4



и 5-6 часа. Действителният полуживот на кларитромицин и неговият хидрокси метаболит клони към по-високи стойности при приложението на по-високи дози.

Екскрецията в урината е около 40% от дозата на кларитромицин. Елиминирането с фекалиите е около 30%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при многократно приложение са показали, че токсичността на кларитромицин е свързана с дозата и продължителността на лечение. При всички видове черният дроб е основен прицелен орган, като чернодробни лезии са наблюдавани след 14 дни при кучета и маймуни. Не са установени нива на системна експозиция, свързани с този вид токсичност, но токсичните дози определени на база mg/kg са по-високи от препоръчаните при лечение на пациентите.

Няма данни за мутагенно действие на кларитромицин по време на редица *in vivo* и *in vitro* тестове.

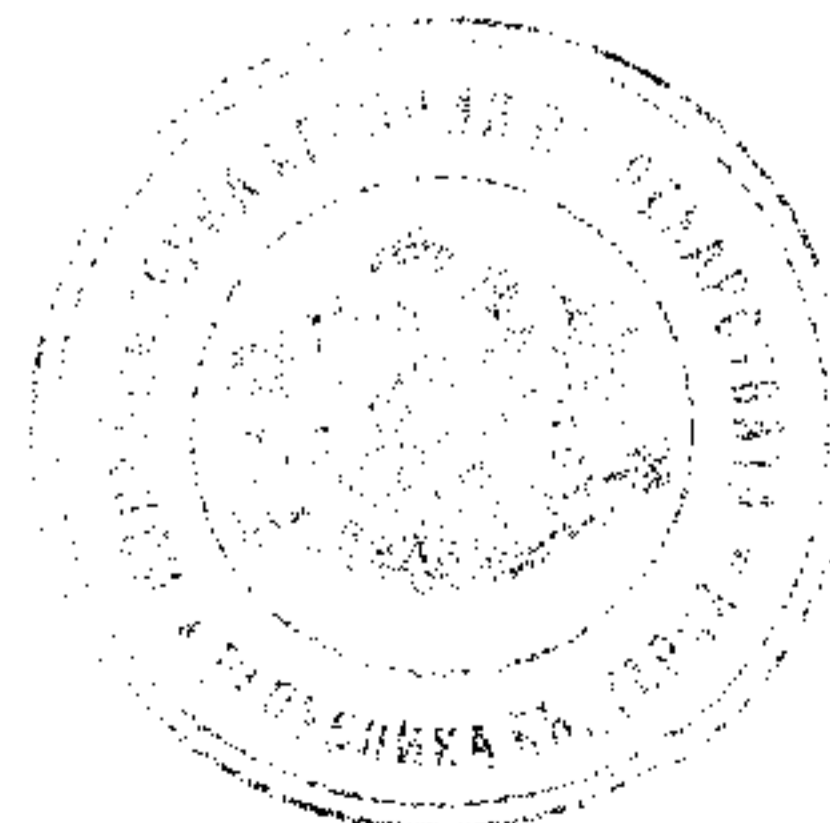
Изследванията върху репродуктивността при плъхове не са показали наличието на нежелани ефекти. Изследванията за тератогенност при плъхове *Wistar* (перорално) и *Sprague-Dawley* (перорално и интавенозно), при бели новозенландски зайци и маймуни от вида *Cynomolgous*, не са показали никакви данни за тератогенност на кларитромицин. Въпреки това, допълнителни сходни проучвания при плъхове *Sprague-Dawley* са показали ниска честота на сърдечносъдови аномалии (6%), което се дължи на спонтанна експресия на генни мутации. Две проучвания при мишки са установили наличието на вълча уста с променлива честота (3-30%), а при маймуни е отбелязана загуба на плода, но само при дози с безспорна токсичност за майката.

Няма други токсикологични данни, свързани с препоръчаните за лечение на пациентите дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Карбопол 974Р
Повидон К90
Хидроксипропилметилцелулоза фталат (HP-55)
Рициново масло
Силициев диоксид
Ксантанова гума
Калиев сорбат
Лимонена киселина
Малтодекстрин
Титанов диоксид



Аромат на плодов пунш
Пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Клацид 125 mg/5ml гранули за перорална суспензия - 3 години.
Клацид 250mg/5ml гранули за перорална суспензия - 2 години.

Веднъж приготвена, пероралната суспензия Klacid може да се употребява в рамките на 14 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Гранули за перорална суспензия са поставени в бутилка от HDPE - 60 ml и от 100 ml.
Всяка бутилка е поставена в картонена кутия, придружена с мерителна лъжичка и листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неприложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent
ME11 5EL
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Клацид 125 mg/5ml гранули за перорална суспензия – 20010617
Клацид 250mg/5ml гранули за перорална суспензия - 20050512

