

Към РУ ЧЛ91 09.02.09

29/13.01.09

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Klacid 500mg /vial powder for i.v. infusion

Клацид 500mg /флакон с прах за инфузионен разтвор за интравенозно приложение

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**Един флакон съдържа 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за приготвяне на инфузионен разтвор за интравенозно приложение.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Klacid 500 mg прах за приготвяне на инфузионен разтвор за интравенозно приложение е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, в случай че се налага парентерална терапия. Показанията включват:

- Инфекции на долните дихателни пътища, например остръ и хроничен бронхит и пневмония
- Инфекции на горните дихателни пътища, например синуит и фарингит
- Инфекции на кожата и меките тъкани.

*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**

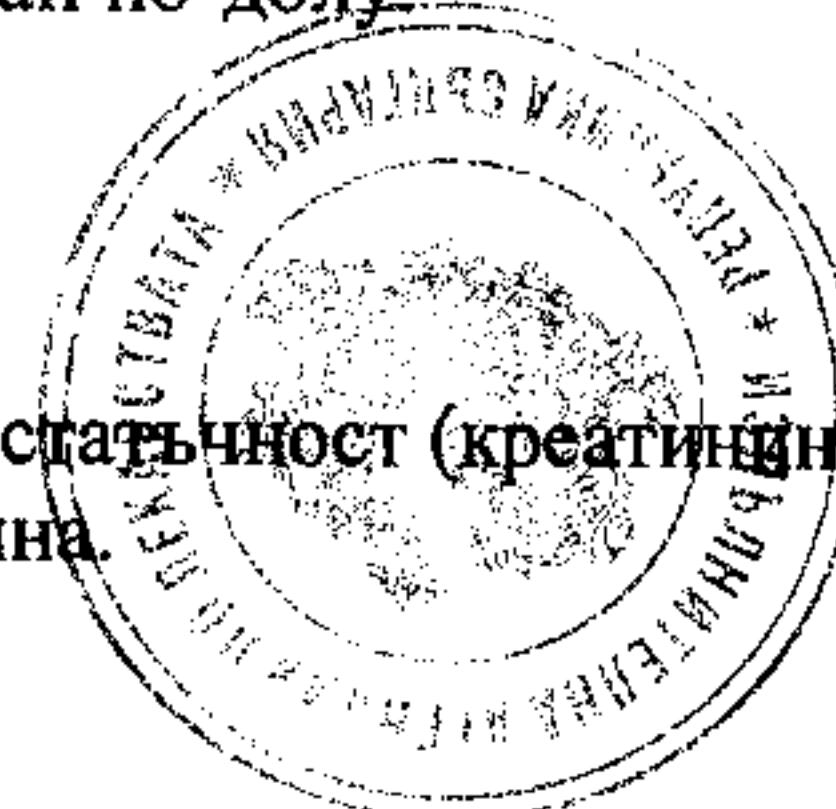
Да се прилага само интравенозно.

Интравенозното лечение обикновено продължава от 2 до 5 дни, като при възможност се преминава на перорално лечение с кларитромицин.

**Възрастни:** Обичайната препоръчана доза е 1,0 g кларитромицин дневно, разделена на два приема по 500 mg, приготвена и приложена по начина, описан по-долу.

**Деца:** Липсва опит при деца.

**Пациенти с бъбреично увреждане:** при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), дозата трябва да бъде намалена на половина.



Начин на приложение: за приготвяне на разтвора вжл т. 6.6.

Готовият инфузионен разтвор се въвежда в някоя от по-големите проксимални вени в продължение на 60 минути. Кларитромицин не трябва да се прилага под формата на болус инжекция или интрамускулно.

#### 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).

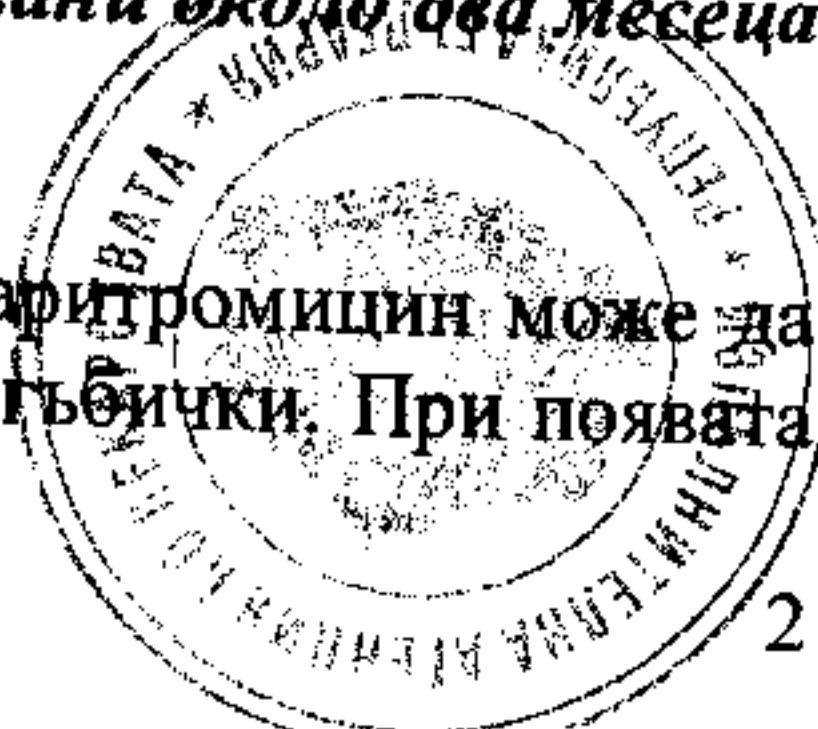
*По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в напредната възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност, понякога с фатален изход (вж. също т. 4.5 и т. 4.8).*

*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 суперинфекци, 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. Повишението 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 площ 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 диапазон 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%.*

*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 ефавирени, 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.**

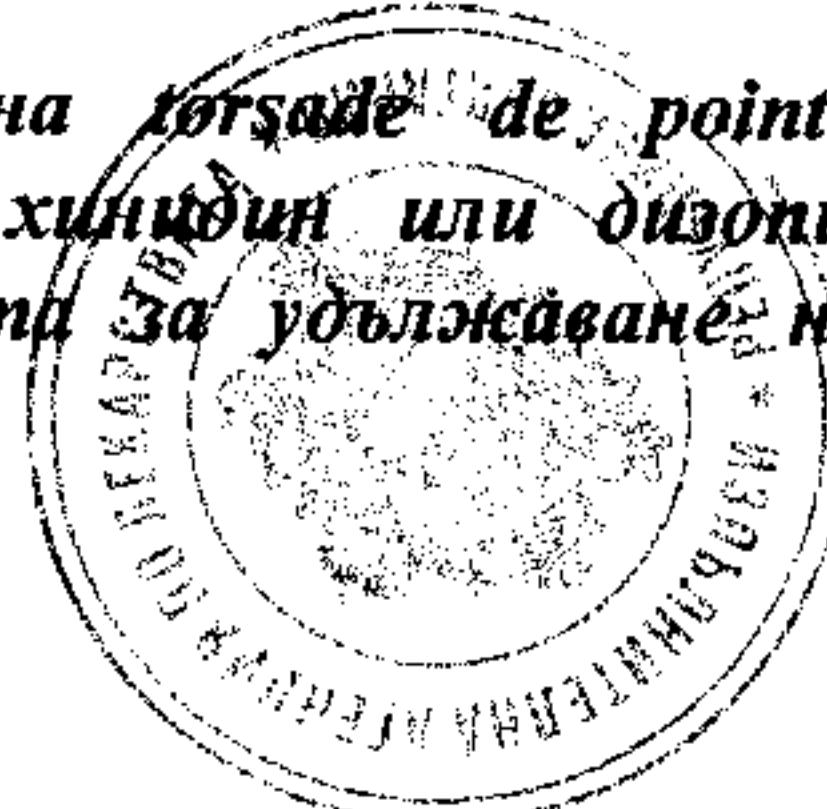
#### **Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти**

#### **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 субстрата 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, метаболизъмът 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 метаболизъмът на множество 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим A (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 (стадини), като ловастатин или симвастатин. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признания и симптоми на миопатия. Необходимо е обмисляне промяна в дозата на стадина или използването на стадин, 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.*

#### Сildenafil, 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 sildenafil, тадалафил и варденафил, обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. При едновременното приложение на sildenafil, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване дозата на първите.*

#### Теофилин

Метаболизъмът 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

Метаболизъмът на толтеродин се осъществява предимно с помощта на 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при популацията с липса (недостиг) на CYP2D6, метаболизъмът 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ベンзодиазепини, метаболизирани от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. По отношение наベンзодиазепините, които не се метаболизират от CYP3A (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 pH 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: апрепитант, елетриптан, халофантирин и зипразидон. Въпреки това, поради *in vitro* данните показващи, че тези лекарства са субстрати на CYP3A е необходимо повишено внимание при едновременното им приложение с кларитромицин.

Елетриптан не трябва да се прилага с инхибитори на CYP3A, като кларитромицин.

Има спонтани или публикувани съобщения за взаимодействието на инхибитори на CYP3A, включително кларитромицин, с циклоспорин, такролимус, метилпреднизолон, винblastин и цилостазол.

## Други взаимодействия

## Колхицин



*Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система, P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, инхибирането на Pgp и/или CYP3A 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, P-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 признания 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 взаимодейства 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 CYP3A, включително кларитромицин с лекарства, за които не се смята че се метаболизират от CYP3A, 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 CYP3A, което води до двупосочко взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишаване експозицията на кларитромицин и 70% понижение експозицията на 14(R)-хидрокси-кларитромицин, при 28% повишаване AUC на атазанавир. Изради широкия терапевтичен диапазон 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.*

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

#### Итраконазол

*Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочко 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 признания 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 самостоятелно приложение на 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**

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/рисков. Кларитромицин се отделя в кърмата при човека.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

*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

*На таблица 1 са представени нежеланите реакции, докладвани при пациенти, лекувани с кларитромицин интравенозно по време на клинични изпитвания, както и събития, наблюдавани при перорални форми. Нежеланите реакции са представени по системи и честота (чести $\geq 1/100$ , <1/10).*

**Таблица 1**  
**Нежелани събития, докладвани при клинични изпитвания**

Системно-органна класификация	Честота	Нежелано събитие
<b>Нарушения на нервната система</b>	<b>Чести</b>	<b>Главоболие Нарушения на вкуса</b>
<b>Гастроинтестинални нарушения</b>	<b>Чести</b>	<b>Диария Гадене Коремна болка Диспепсия Повръщане</b>
<b>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение*</b>	<b>Чести</b>	<b>Възпаление на мястото на инжектиране Чувствителност Флебит болка</b>
<b>Изследвания</b>	<b>Чести</b>	<b>Повишени чернодробни ензими</b>

##### 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. Общата експозиция 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*



<b>Нарушения на имунната система:</b>	<b>Анафилактична реакция, Съръхчувствителност</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето:</b>	<b>Хипогликемия.</b>
<b>Психични нарушения:</b>	<b>Необичайни сънища, тревожност, състояние на обърканост, деперсонализация, дизориентация, депресия, халюцинации, безсъние, психотично нарушение.</b>
<b>Нарушения на нервната система:</b>	<b>Конвулсии, замаяност, загуба на вкуса и обонянието, промяна (нарушение) на вкуса и обонянието</b>
<b>Нарушения на ухото и лабиринта:</b>	<b>Глухота, шум в ушите, вертиго</b>
<b>Сърдечни нарушения:</b>	<b>Удължаване на QT-интервала в ЕКГ, torsades de pointes, камерна тахикардия.</b>
<b>Стомашно-чревни нарушения:</b>	<b>Глосит, остър панкреатит, стоматит, промяна в оцветяването на езика, промяна в оцветяването на зъбите.</b>
<b>Хепато-билиарни нарушения:</b>	<b>Чернодробна недостатъчност, хепатит, холестатичен хепатит, холестатична жълтеница, хепатоцелуларна жълтеница, нарушение на чернодробната функция</b>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</b>	<b>Обрив, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, уртикария.</b>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</b>	<b>Интерстициален нефрит.</b>
<b>Изследвания:</b>	<b>Повишение на серумния креатинин, повишение на чернодробните ензими.</b>

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



*Псевдомемброзен 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 токсичност при едновременното приложение на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в напредната 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, прием 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 повлият значително при хемодиализа или перitoneална диализа.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

Фармакотерапевтична група: анти-инфекциозни средства, ATC 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. Intracellularare*.

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*.

### **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 антимикробното средство с рибозомната субединица се предотвратява чрез метилиране на рибозомата от определен ензим (*erm*). Алтернативно, ефлукс механизъмът (*mef* или *msr*) може да предотврати достигането на антимикробното средство до таргетната рибозома чрез изпомпването на антимикробното 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 повищено внимание по отношение на *erm*-медираната кръстосана резистентност между макролидите, като кларитромицин и линкозамидите и като линкомицин и клиндамицин.

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

### **Крайни точки (MIC)**

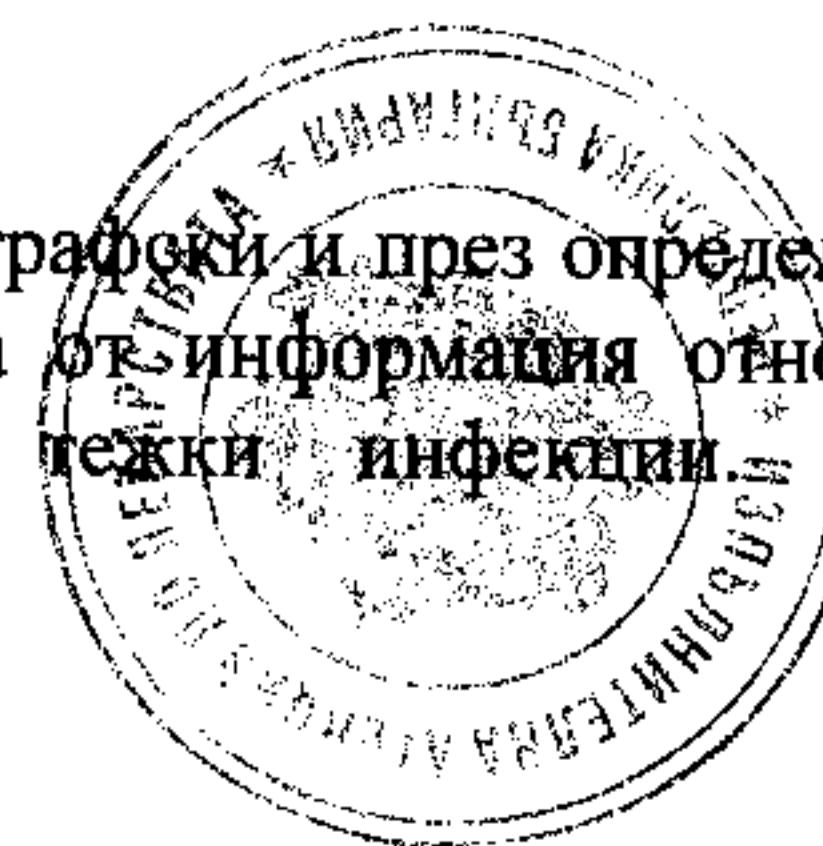
По-долу са представени крайните точки (MIC) за кларитромицин, разделящи чувствителните от резистентни микроорганизми, установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST).

Минимални инхибиращи концентрации

Микроорганизми	Чувствителни (≤)	Резистентни (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<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

Кларитромицин е прилаган за ерадикация на *H. pylori*; минимална инхибираща концентрация (MIC) ≤ 0,25 µg/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



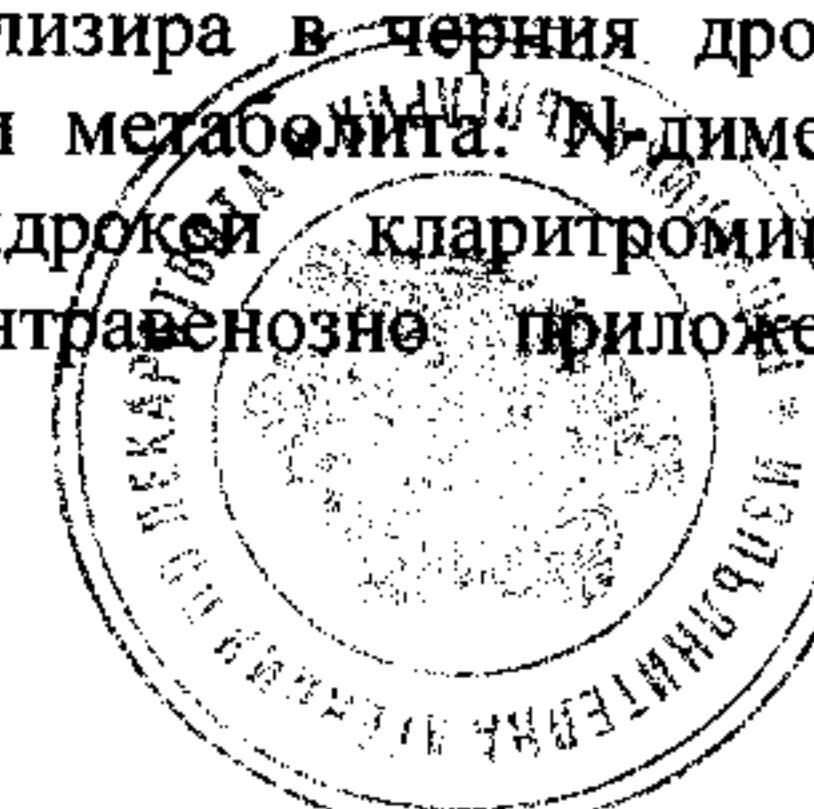
необходимост, трябва да се търси експертно становище в случай, че честотата на локална резистентност е такава, че приложението на дадено средство поне при няколко вида инфекции е поставено под въпрос.

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*.

<b>Категория 1: чувствителни организми</b>		
<b>Грам-положителни</b>	<b>Грам-отрицателни</b>	<b>Други</b>
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propriionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> група F	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Категория 2: организми, при които придобитата резистентност може да бъде проблем#</b>		
<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>		
<b>Категория 3: организми с вътрешна резистентност</b>		
<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		
# ≥ 10% резистентност в поне една страна от Европейската общност		

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение кларитромицин се метаболизира в черния дроб с участието на системата цитохром P450. Установени са три метаболита: диметил кларитромицин, декладинозил кларитромицин и 14-хидрокси кларитромицин. Последният притежава антимикробно действие. При интравенозно приложение



серумните нива на кларитромицин превишават значително MIC<sub>90</sub>s за обичайните патогенни микроорганизми, а нивата на 14-хидрокси кларитромицин превишават необходимите концентрации за някои от важните патогени, напр. *H. Influenzae*. Установено е малко или предвидимо акумулиране, като след многократно приложение метаболизма остава непроменен.

Фрамакокинетиката на кларитромицин е нелинейна. Равновесни плазмени концентрации обикновено се достигат на третия ден от началото на интравенозното лечение.

Елиминационният полуживот на изходния продукт и метаболита е съответно около 5,3 часа и 7,9 часа, след приложение на доза от 500 mg, интравенозно в продължение на 60 минути.

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 препоръчваните 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 интравенозно), при бели новозеландски зайци и маймуни от вида Cynomolgous, не са показвали никакви данни за тератогенност на кларитромицин. Въпреки това, допълнителни сходни проучвания при плъхове Sprague-Dawley са показвали 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 препоръчваните за лечение на пациентите дози.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактобионова киселина и натриев хидроксид.

### 6.2 Несъвместимости

Клацид 500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се разтваря само със стерилна вода за инжекции!



### **6.3 Срок на годност**

3 години.

24 часа (при 5°C - 25°C) след първоначално разтваряне в 10 ml вода за инжекции.  
6 часа (при 25°C) или 24 часа при (5°C) след разреждане с 250 ml подходящ разтвор (вж. т. 6.6.).

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5 Данни за опаковката**

Флакон с вместимост 30ml от силициево стъкло (I хидролитичен клас) (Ph.Eur.) с 20mm сива хало-бутил лиофилизираща запушалка с *flip-off* капачка;

Флакон с вместимост 15ml от силициево стъкло (I хидролитичен клас) (Ph.Eur.) с 20mm сива бромобутил лиофилизираща запушалка с *flip-off* капачка;

Флаконите са поставени в кутия, съдържаща 1, 4 или 6 бр. флакони.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Приготвяне на разтвора за интравенозна инфузия:

Прахът във флакона се разтваря чрез въвеждането на 10 ml стерилна вода за инжекции във флакона. Да се използва само стерилна вода за инжекции, тъй като другите разтворители може да доведат до появата на преципитация. При разтварянето на праха по описания начин, всеки милилитър от получения разтвор съдържа 50 mg кларитромицин.

Полученият съгласно инструкциите в т.1 разтвор (500 mg/10ml) преди приложението трябва да бъде добавен към минимум 250 ml инфузионен разтвор (напр. 5% декстроза в лактат на Рингеров разтвор, 5% декстроза в 0,45% разтвор на натриев хлорид, 0,9% разтвор на натриев хлорид и др.). Към готовия инфузионен разтвор не трябва да се добавят други химични вещества или лекарства.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. също т. 4.2).

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott Laboratories Limited

Queenborough

Kent

ME11 5EL

Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700113

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10 април 1997

**РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ**

**НА**



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
Ноември 2008 год.