

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lekoklar[®] 250 mg film-coated tablets
Лекоклар[®] 250 mg филмирани таблетки

Lekoklar[®] 500 mg film-coated tablets
Лекоклар[®] 500 mg филмирани таблетки

Към РУ	4210-11, 10.02.07
Одобрено:	22/16.09.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

250 mg: жълти (охра), овални, двойноизпъкнали, с надпис "250" от едната страна.

500 mg: жълти (охра), овални, двойноизпъкнали, с надпис "500" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lekoklar[®] е показан за лечение на следните остри и хронични бактериални инфекции, когато са причинени от чувствителни на кларитромицин микроорганизми:

Инфекции на горните дихателни пътища:

стрептококови тонзилофарингити, остро възпаление на средното ухо, остър синусит.

Инфекции на долните дихателни пътища:

бактериално обостряне на хронични бронхити, придобити в обществото пневмонии (също и атипични пневмонии).

Инфекции на кожата и кожните структури:

Микобактериални инфекции:

причинени от *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M.kansassi*, *M.marinum* и *M.leprae*.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*:

при болни с дуоденална или стомашна язва (винаги в подходящи комбинирани антибактериални терапевтични режими и подходящи противоязвени агенти за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с асоциирани с *Helicobacter pylori* язви (вж. точка 4.2).

Антимикробните агенти трябва да се избират въз основа на чувствителността на микроорганизмите и официалните държавни препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката зависи от тежестта на инфекцията и се определя от лекуващия лекар.



Възрастни и деца над 12 години

Обичайната дозировка на clarithromycin за възрастни е от 250 до 500 mg два пъти дневно (за 7 до 14 дни).

При клинични изпитвания е установено, че по-краткото лечение (5 до 6 дена) на острия бронхит и острия отит на средното ухо също е ефективно.

HIV позитивните болни с MAC инфекция трябва да приемат 1-2 g дневно.

Максималната дневна доза при възрастни е 2 грама.

Препоръчителната дозирова схема при възрастни е:

Инфекция	Доза (за 12 часа)	Продължителност на лечението (дни)
Тонзилофарингит	250 mg	10 дни
Остър синусит	500 mg	14 дни
Екзацербации на хроничен бронхит и/или обществено - придобити пневмонии		
• <i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7-14 дни
• <i>M. catarrhalis</i>	250 mg	7-14 дни
• <i>H. influenzae</i>	500 mg	7-14 дни
• <i>H. parainfluenzae</i>	500 mg	7-14 дни
• <i>M. pneumoniae</i>	250 mg	7-14 дни
Инфекции на кожата или кожните структури	250 mg	7-14 дни
<i>H. pylori</i> (в комбинация)	250-500mg максим. 500 mg през 8 часа	14 дни
Профилактика на MAC инфекция	500 mg	
Лечение на MAC инфекция (в комбинация)	500 mg -1000 mg	През целия живот, ако ефекта от лечението е задоволителен

Деца под 12 годишна възраст

Обичайната доза при деца под 12 години е 7,5 mg/kg телесно тегло два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 250 mg два пъти дневно.

Lekoklar® таблетки не е подходящ за деца под 12 години с тегло под 30 kg. За тези пациенти са предназначени други лекарствени форми.

Безопасността на употребата на clarithromycin при деца под 6 месеца не е установена.

Безопасността на употребата на clarithromycin при деца с MAC инфекция на възраст под 20 месеца също не е установена.

Пациенти в напреднала възраст

Както при възрастни.

Ерадикация на *Helicobacter pylori* при възрастни

При пациенти със гастродуоденални язви, дължащи се на инфекция с *H. pylori*, clarithromycin може да се използва в доза от 500 mg два пъти дневно в комбинация с amoxicillin 1000 mg два пъти дневно и omeprazole 20 mg два пъти дневно.

Адаптиране на дозировката при чернодробно и/или бъбречно увреждане

Този лекарствен продукт може да се прилага без редуциране на дозировката при умерено чернодробно увреждане и при нормални бъбречни функции.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min) с или без съпътстващо чернодробно увреждане, дозата на продукта трябва да се намали наполовина или да се удвои интервалът на прилагане.



Продължителност на лечението

Продължителността на приложение зависи от клиничния ефект при отделните пациенти и се определя от лекуващия лекар. Лечението трае обикновено от 7 до 14 дни при възрастни и 10 дни при деца.

Начин на приложение

Таблетките не трябва да се чупят, а да се гълтат цели с малко вода. Храната не повлиява степента на резорбция на clarithromycin, но може да я забави.

4.3 Противопоказания

Clarithromycin е противопоказан при болни с анамнеза за свръхчувствителност към него, към други макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества.

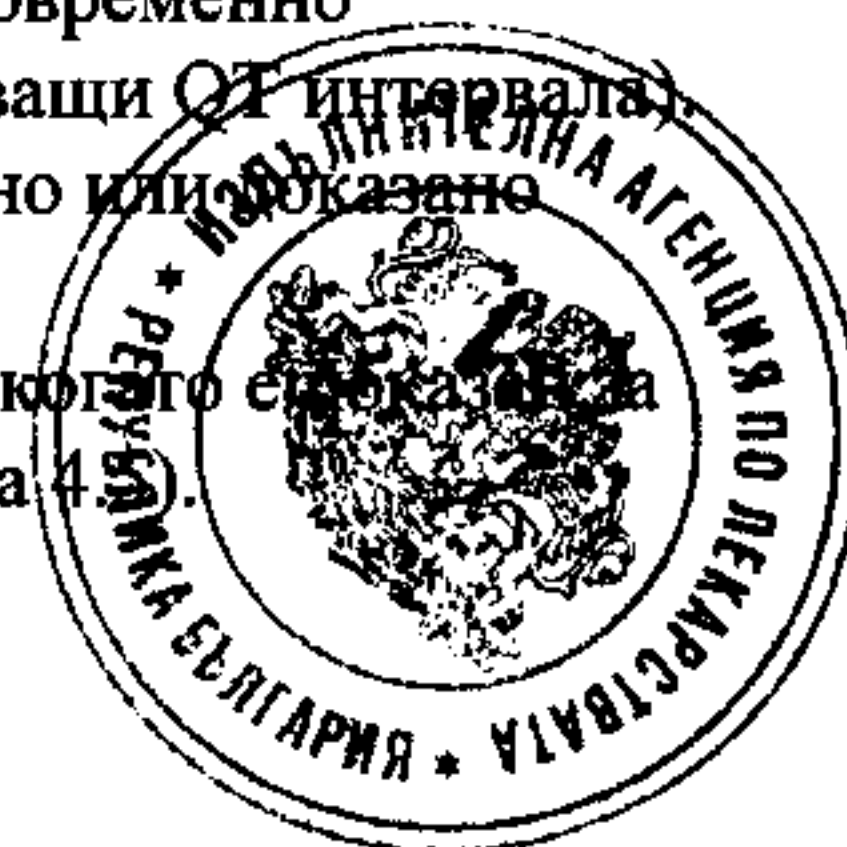
Clarithromycin не трябва да се прилага едновременно с ерготаминови производни.

Едновременното приложение на clarithromycin с cisapride, pimozone или terfenadine е противопоказано. Съобщавани са повишени нива на cisapride, pimozone и terfenadine при пациенти, приемащи някое от тези лекарства едновременно с clarithromycin. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна фибрилация и torsade de pointes. Подобни ефекти са наблюдавани при едновременно приложение на clarithromycin с astemizole и други макролиди (вж. точка 4.5).

Clarithromycin е противопоказан при пациенти с хипокалиемия (риск от удължаване на QT_c интервала).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

- Clarithromycin се екскретира предимно през черния дроб. Необходимо е повишено внимание при прилагане на този антибиотик при болни с нарушена чернодробна функция.
- Необходимо е повишено внимание при прилагането на clarithromycin при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. Дозировката на clarithromycin трябва да се редуцира подходящо, в зависимост от степента на увреждане (вж. точка 4.2). При пациенти в напреднала възраст трябва да се има предвид възможно нарушение на бъбречната функция.
- Терапията на *H. pylori* с clarithromycin може да не бъде подходяща при резистентни микроорганизми.
- Пациенти, свръхчувствителни към lincomycin или clindamycin, могат да бъдат свръхчувствителни и към clarithromycin. Ето защо е необходимо внимание при предписване на clarithromycin на такива пациенти.
- Възможно е да възникне кръстосана резистентност между erythromycin и други макролиди, lincomycin и clindamycin.
- При употребата на широкоспектърни антибактериални агенти, включително макролиди, е съобщаван псевдомембранозен колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Ето защо при пациенти, развили тежка диария по време на или след терапията с clarithromycin, трябва внимателно да се обмисли диагнозата.
- Поради риск от удължаване на QT интервала, clarithromycin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с коронарно заболяване, анамнеза за камерна аритмия, тежка сърдечна недостатъчност, некомпенсирана хипокалиемия и/или хипомагниемия, брадикардия (<50 удара в минута), или при едновременно приложение с други лекарствени продукти с такъв ефект (удължаващи QT интервала). Clarithromycin не трябва да се прилага при пациенти с конгенитално или придобито удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- Clarithromycin трябва да се прилага с повишено внимание винаги, когато се използва при пациенти, приемащи индуктор на CYP3A4 (вж. точка 4.2).



- Clarithromycin е инхибитор на CYP3A4 и едновременната употреба с други лекарствени продукти, които се метаболизират значително от тези ензими трябва да се ограничи само когато е категорично показано (вж. точка 4.5).
- Clarithromycin инхибира метаболизма на някои HMG-CoA-редуктазни инхибитори, което води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).
- Възможно е да възникнат суперинфекции с резистентни микроорганизми след продължителна или повторна употреба, което налага прекратяването на терапията с clarithromycin и замяната ѝ с друга по-подходяща.
- Има постмаркетингови съобщения за токсичност на колхицина при едновременна употреба с clarithromycin, особено при пациенти в напреднала възраст. Някои от тези съобщения се отнасят за пациенти с бъбречна недостатъчност. Има и фатални съобщения за такива пациенти (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Едновременно приложение на clarithromycin с terfenadine, cisapride, pimozone и ергоалкалоиди е противопоказано.

Clarithromycin се метаболизира от CYP3A4. Ето защо силните инхибитори на тези ензими могат да инхибират метаболизма на clarithromycin, което да доведе до повишените му плазмени концентрации (вж. точка 4.3).

За следните лекарствени продукти или групи лекарства е известно или се предполага, че се метаболизират от същите изоензими CYP3A: alprazolam, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, secal(eрго)-алкалоиди, lovastatin, methylprednisolone, midazolam, omeprazole, перорални антикоагуланти (напр. warfarin), pimozone, quinidine, rifabutin, rifampin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam и vinblastine. Лекарствени продукти, които взаимодействат чрез подобни механизми, въвличайки други изоензими от цитохром P450 системата са phenytoin, theophylline и valproate.

Въпреки възможното повишение на плазмените нива на clarithromycin и omeprazole при едновременната им употреба не е необходима корекция на дозите им.

Повишени плазмени нива на clarithromycin могат също да възникнат при едновременно приложение с антиациди или ranitidine, но не се налага корекция на дозата.

При едновременно приложение **ritonavir** (200 mg три пъти дневно) инхибира метаболизма на clarithromycin (500 mg два пъти дневно) като повишава C_{max}, C_{min} и AUC със съответно 31, 182 и 77%. образуването на активния 14-OH-метаболит е почти напълно потиснато. Най-общо намаляване на дозата не се изисква при пациенти с нормална бъбречна функция, но дневната доза clarithromycin не трябва да надвишава 1 g. Редукция на дозата трябва да се обмисли при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата на clarithromycin трябва да се редуцира с 50%, а при креатининов клирънс < 30 ml/min дозата трябва да се намали със 75%.

Индукторите на CYP3A4 (напр. **rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, жълт кантарион**) могат да индуцират метаболизма на clarithromycin. Това може да доведе до субтерапевтични нива на clarithromycin и намален ефект. В такива случаи и при категорични индикации за употребата на clarithromycin, трябва да се увеличи дозата му и внимателно да се проследява ефективността и безопасността му. Освен това може да е необходимо мониториране на плазмените нива на CYP3A4 индуктора, които от своя страна може да увеличат поради инхибирането на CYP3A4 от clarithromycin (вж. също съответната информация за прилагания CYP3A4 индуктор).



Едновременната употреба на **rifabutin** и **clarithromycin** води до, съответно, повишение и понижение на серумните им нива, последвано от повишен риск от увеит.

При едновременно приложение на **clarithromycin** с CYP3A4 индуктора **efavirenz**, се наблюдава 39% намаляване на AUC за **clarithromycin** и 34 % увеличение на AUC за 14-ОН-метаболита му.

Ефект на clarithromycin върху други лекарствени продукти

Clarithromycin е инхибитор на метаболизиращите ензими CYP3A4 и на транспортния Р-гликопротеин. Трудно е да се предвиди степента на инхибиране с различни CYP3A4 субстрати. Въпреки това **clarithromycin** не трябва да се използва по време на лечение с други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4, освен ако плазмените нива, терапевтичният ефект или нежеланите реакции на CYP3A4 субстратите не се мониторират внимателно. При едновременно приложение на **clarithromycin** с лекарствени продукти субстрати на CYP3A може да се изисква редукция на дозата или лечението с тези продукти да се прекрати по време на терапията с **clarithromycin**.

Лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала

Съобщава се, че **clarithromycin** инхибира метаболизма на **cisapride** и **terfenadine**, като увеличава 2-3-кратно плазмените нива на **terfenadine**. Това е свързано с удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерни тахикардии, камерни фибрилации и *torsade de pointes*. Подобни симптоми са описани за пациенти, лекувани с **pimozide** и **clarithromycin**. Едновременното приложение на **clarithromycin** и **terfenadine**, **cisapride** или **pimozide** е противопоказано (вж. точка 4.3).

Съобщавани са случаи с *torsade de pointes* при пациенти, при които **clarithromycin** е прилаган едновременно с **quinidine** или **disopyramide**. Тези комбинации трябва да се избягват или да се мониторират внимателно плазмените нива на **quinidine** или **disopyramide**, за да има възможност за корекция на дозата.

Необходимо е повишено внимание, когато **clarithromycin** се прилага на пациенти, приемащи други лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала (вж. точка 4.4).

HMG-CoA-редуктазни инхибитори

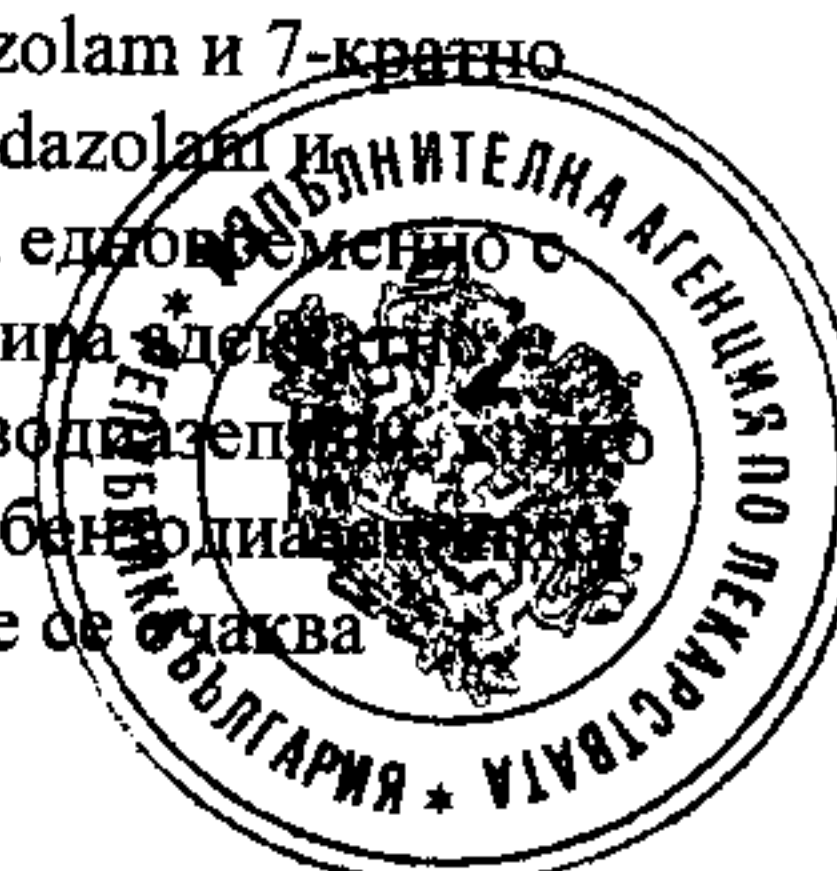
Clarithromycin инхибира метаболизма на някои HMG-CoA-редуктазни инхибитори, което води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти. В редки случаи е съобщавана рабдомиолиза, свързана с повишените плазмени концентрации при пациенти, лекувани с **clarithromycin** и **simvastatin** или **lovastatin**. **Clarithromycin** може да предизвика подобно взаимодействие с **atorvastatin** и в по-малка степен с **cerivastatin**. Когато лечението с **clarithromycin** е показано при пациенти, приемащи **simvastatin**, **lovastatin**, **atorvastatin** или **cerivastatin**, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.

Ерговазоконстриктори (напр. dihydroergotamine, ergotamine)

Съобщавани са случаи на ерготизъм, свързан с повишените плазмени нива на ергоалкалоидите при едновременно приложение с макролиди. Комбинацията е противопоказана (вж. точка 4.3).

Бензодиазепини

При едновременно приложение на **midazolam** с **clarithromycin** (250 mg два пъти дневно) AUC на **midazolam** се повишава 2,7-пъти след интравенозно приложение на **midazolam** и 7-кратно след перорално приложение. Едновременното приложение на перорален **midazolam** и **clarithromycin** трябва да се избягва. Ако интравенозен **midazolam** се прилага едновременно с **clarithromycin**, пациента трябва да се проследява внимателно, за да се коригира адекватно дозата. Същите предпазни мерки трябва да се прилагат спрямо другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4, особено **triazolam**, но също **alprazolam**. При бензодиазепини, които не се метаболизират от CYP3A4 (**temazepam**, **nitrazepam**, **lorazepam**) не се очаква взаимодействие с **clarithromycin**.



Бета-лактамни антибиотици

Антибактериалният ефект на бета-лактамните антибиотици се антагонизира от clarithromycin. Ефектите на **lincomycin** и **clindamycin** се антагонизират *in vitro*.

Ciclosporin, tacrolimus и sirolimus

Едновременната перорална употреба на clarithromycin с **ciclosporin** или **tacrolimus** води до повече от 2-кратно повишаване на C_{min} на ciclosporin и tacrolimus. Подобни ефекти се очакват и за **sirolimus**. При започване на лечение с clarithromycin при пациенти, вече получаващи имunosупресори, ciclosporin, tacrolimus или sirolimus, плазмените нива трябва да се мониторираат внимателно и дозите да се понижават при необходимост. Когато терапията с clarithromycin се прекратява при тези пациенти, отново е необходимо внимателно мониториране на плазмените нива на ciclosporin, tacrolimus или sirolimus, за да се коригира дозировката им.

Digoxin

Концентрацията на **digoxin** може да се повиши при едновременна употреба с clarithromycin. Трябва да се обмисли мониториране на плазмените нива на digoxin при започване или прекратяване на съпътстващо лечение с clarithromycin, тъй като може да е необходима корекция на дозата.

Theophylline

Употребата на clarithromycin при пациенти, приемащи **theophylline** е свързана с повишаване на серумните нива на theophylline и потенциална теофилинова токсичност.

Warfarin

Употребата на clarithromycin при пациенти, получаващи **warfarin** може да доведе до засилване на ефектите на warfarin. При такива пациенти протромбиновото време трябва да се проследява често.

Zidovudine

Едновременната перорална употреба на clarithromycin и **zidovudine** при HIV-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижаване на стационарните нива на zidovudine. Това може в голяма степен да се избегне като дозите на тези лекарства се прилагат през интервал от 1-2 часа. Такива реакции не са докладвани при деца.

Colchicine

Colchicine е субстрат както за CYP3A4, така и за ефлукс-транспортната система P-гликопротеин. Известно е, че clarithromycin и другите макролиди инхибират CYP3A4 и P-гликопротеин. Когато clarithromycin и colchicine се прилагат едновременно, инхибирането на CYP3A4 и P-гликопротеин от clarithromycin може да доведе до повишени ефекти на colchicine. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични симптоми на колхицинова токсичност (вж.точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данните от употребата на clarithromycin по време на първия триместър при повече от 200 бременни не дават доказателство за тератогенни ефекти или нежелани реакции върху новороденото. Данните от ограничен брой експозирани през първия триместър бременни показват възможен риск от аборт. До момента няма налични други епидемиологични данни. Някои проучвания при мишки, плъхове, зайци и маймуни не изключват вредни ефекти върху ембрионалното и фетално развитие (вж.точка 5.3). Рискът при хора не е известен. Clarithromycin трябва да се предписва на бременни жени само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене



Clarithromycin и неговият активен метаболит се екскретират в майчиното мляко. Ето защо е възможно да възникнат диария и гъбични инфекции на лигавиците у кърмачето, което да налага прекратяване на кърменето. Вероятността от сенсibiliзиране трябва да се има предвид и ползата от лечението на майката трябва да се оцени спрямо потенциалния риск за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни clarithromycin да засяга способността за шофиране и работата с машини. При извършването на тези дейности трябва да се вземе под внимание възможната поява на нежелани реакции замаяност, вертиго, обърканост и нарушена ориентация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето от нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни.

Нежеланите реакции се класифицират според честотата на:

- много чести ($\geq 1/10$);
- чести ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$);
- нечести ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$);
- редки ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$);
- много редки ($\leq 1/10\ 000$, вкл. отделни случаи).

Най-честите докладвани нежелани реакции при възрастни са диария (3%), гадене (3%), промяна във вкуса (3%), диспепсия (2%), коремни болки (2%) и главоболие (2%).

Най-честите докладвани нежелани реакции при деца са диария (6%), повръщане (6%), коремна болка (3%), обрив (3%) и главоболие (2%).

По-малко от 1% от нежеланите реакции са описани като тежки.

Инфекции и инфестации

Чести: орална монилиаза

Продължителната употреба на clarithromycin може да повиши броя на резистентните микроорганизми.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Нечести: левкопения, еозинофилия.

Много редки: тромбоцитопения, неутропения.

Нарушения на имунната система

Редки: кожен обрив, уртикария, анафилаксия.

Много редки: Stevens-Johnson синдром.

Психични нарушения

Много редки: тревожност, безсъние, кошмари, психоза, нарушена ориентация, деперсонализация, мания, зрителни халюцинации, обърканост.

Нервна система

Чести: главоболие.

Много редки: замаяност, вертиго, парестезия, конвулсии.

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: тинитус.

Много редки: обратима загуба на слуха, предимно при жени в напреднала възраст.

Сърдечни нарушения

Много редки: удължаване на QT- интервала, вентрикуларни аритмии под формата на вентрикуларна тахикардия и *torsades de pointes*.



Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, гадене, повръщане, коремна болка, диспепсия, метален или горчив вкус, стоматит, глосит, временна промяна в оцветяването на езика и зъбите.

Много редки: псевдомембранозен колит (може да варира от лек до животозастрашаващ), панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатит с или без жълтеница и чернодробна дисфункция (обикновено преходни и обратими)

Много редки: фатална чернодробна недостатъчност, особено при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания и едновременна употреба с хепатотоксични лекарства.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: артралгия, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: интерстициален нефрит, нефротоксичност, бъбречна недостатъчност.

Изследвания

Чести: повишено съдържание на урея в кръвта.

Нечести: удължено протромбиново време, преходно повишаване на чернодробните ензими (AST, ALT, LDH, алкална фосфатаза, билирубин), повишен серумен креатинин.

Много редки: хипогликемия при пациенти, приемащи антидиабетни лекарства или инсулин.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация:

Съобщенията показват, че поглъщането на големи количества clarithromycin може да предизвика стомашно-чревни симптоми. Симптомите на предозиране в голяма степен припокриват профила на нежеланите реакции. Пациент с анамнеза за биполарно разстройство погълнал 8 g clarithromycin е проявил променено психично състояние, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Лечение на предозирането:

Няма специфичен антидот при предозиране. Както и при другите макролиди, серумните нива на clarithromycin не се повлияват значително от хемодиализа или перитонеална диализа.

Нежеланите реакции, придружаващи предозирането трябва да се третират със стомашна промивка и поддържащи мерки. Тежки алергични реакции от бърз тип се съобщават много рядко, напр. анафилактичен шок. При първи симптоми на алергични реакции, лечението с clarithromycin трябва да се прекрати и незабавно да се вземат подходящи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролиди

АТС код: J01FA09

Начин на действие:

Clarithromycin е полусинтетичен дериват на erythromycin A. Проявява своята антибактериална активност като се свързва с 50s рибозомната субединица на чувствителните бактерии и по този начин потиска протеиновия синтез. Той е високо ефективен срещу широк спектър аеробни анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Минималните



инхибиторни концентрации (MIC) на clarithromycin са като цяло два пъти по-ниски от тези на erythromycin.

14-хидрокси метаболитът на clarithromycin също притежава антиминокробна активност. MIC на този метаболит са еднакви или два пъти по-високи от MIC на изходното съединение, с изключение при *H. influenzae* 14-хидрокси метаболитът е два пъти по-активен от самия clarithromycin.

Механизъм на резистентност:

Механизмите на резистентност срещу макролидните антибиотици включват промяна на мишената за антибиотика или се дължат на модификация и/или активен ефлукс на антибиотика.

Развитието на резистентност може да се медуира чрез хромозоми или плазмиди, да бъде индуцирано или да е структурно присъщо. Макролид-резистентните бактерии продуцират ензими, които водят до метилиране на адениновия остатък на рибозомната РНК и впоследствие до инхибиране на свързването на антибиотика към рибозомата. Макролид-резистентните микроорганизми са като цяло с кръстосана резистентност към линкозамидите и стрептограмин В, която се основава на метилирането на рибозомното свързващо място. Clarithromycin се нарежда сред силните индуктори на ензима, отговорен за този процес. Освен това макролидите имат бактериостатично действие чрез инхибиране на пептидилтрансферазата на рибозомите. Пълна кръстосана резистентност съществува сред clarithromycin, erythromycin и azithromycin. Метицилин-резистентните стафилококи и пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae* са резистентни към макролидите като clarithromycin.

Граници на чувствителност:

Определени са следните граници на чувствителност за clarithromycin (NCCLS 2003):

- *Staphylococcus* spp.: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ чувствителни, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ резистентни
- *Haemophilus* spp.: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ чувствителни
- *Streptococcus* spp. including *S. pneumoniae*: $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ чувствителни, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ резистентни

Чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и с времето за отделните щамове и е желателно съобразяването с местната информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Трябва да се потърси експертен съвет, когато местните данни за резистентността са такива, че използването на определен антиминокробен агент при някои видове инфекции е под въпрос.

Обикновено чувствителни щамове (т.е. резистентност <10% във всички страни-членки на ЕС)
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Стрептококи група А
Стрептококи група В
Стрептококи групи С, F, G
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/ Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Clostridium</i> spp. освен <i>C.difficile</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
Други микроорганизми
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>



<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Щамове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем (т.е. резистентност $\geq 10\%$ в поне една страна-членка на ЕС)
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i>methicillin-чувствителни
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Микроорганизми с унаследена резистентност
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>methicillin- резистентни или erythromycin-резистентни
Други микроорганизми
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

* коментари, засягащи резистентността вж.в “Механизми на резистентност”

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Clarithromycin е стабилен в присъствие на стомашна киселина и се резорбира много добре и бързо от стомашно-чревния тракт – главно в тънките черва – но претърпява значителен first-pass метаболизъм след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на 250 mg clarithromycin е приблизително 50%. Храната не променя степента на неговата резорбция, а само я забавя. Ето защо clarithromycin таблетки могат да се приемат независимо от храненето. Около 20% от clarithromycin се метаболизира незабавно до 14-hydroxyclearithromycin, притежаващ същия биологичен ефект както clarithromycin.

При здрави доброволци пиковите плазмени концентрации са достигнати 2-3 часа след перорална доза от 250 mg или 500 mg clarithromycin два пъти дневно след хранене и са съответно 1-2 $\mu\text{g/ml}$ и 3-4 $\mu\text{g/ml}$.

Максималната плазмена концентрация на активния метаболит 14- hydroxyclearithromycin след перорална доза от 250 mg clarithromycin два пъти дневно е 0.6 $\mu\text{g/ml}$. Стационарни концентрации се достигат 2 часа след прием на дозата.

Разпределение

Продуктът прониква много добре в телесните течности и тъкани с приблизителен обем на разпределение от 200-400 l. Като правило, тъканната концентрация на clarithromycin е десет пъти по-висока, отколкото серумната концентрация. Clarithromycin достига високи концентрации в тонзиларната тъкан, белите дробове и средното ухо. Clarithromycin пенетрира през стомашната лигавица. Приблизително 80% от него се свързват с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

Clarithromycin се метаболизира бързо и значително в черния дроб чрез системата на цитохром P450. Описани са три метаболита: N-demethyl-clarithromycin, decladinosylclarithromycin и 14-hydroxyclearithromycin.

Фармакокинетиката на clarithromycin е нелинейна поради насищане на чернодробния метаболизъм при високи дози. Елиминационният полуживот се увеличава то два пъти при прием на 250 mg clarithromycin два пъти дневно до 5 часа след прием на 500 mg clarithromycin два пъти дневно. Полуживотът на активния 14-хидроксиметаболит стига до 5-6 часа след прием на 250 mg clarithromycin два пъти дневно.



След перорално приложение на радиоактивен clarithromycin 70-80% от него се откриват във фецеса. Приблизително от 20 до 30% от концентрацията му се излъчва без промени в урината. Съотношението се увеличава, когато дозата се увеличава. Бъбречната недостатъчност повишава нивата на clarithromycin в плазмата, ако дозата не се намали. Общият плазмен клирънс се изчислява на приблизително на 700 ml/min, с бъбречен клирънс приблизително 170 ml/min.

Специални популации пациенти

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания при животни в продължение на 4 седмици показват, че токсичността на clarithromycin е свързана с дозата и продължителността на лечението. При всички видове животни първите признаци на токсичност са наблюдавани в черния дроб; след 14 дни се наблюдават чернодробни лезии при кучета и маймуни. Не са известни подробно нивата на системна експозиция, свързани с тази токсичност, но токсичните дози са по-високи от препоръчителната терапевтична доза при хора. Сърдечно-съдови малформации се наблюдават при плъхове, третирани с дози от 150 mg/kg/ден.

Няма доказателства за мутагенен потенциал на clarithromycin по време на различни *in vitro* и *in vivo* тестове.

Проучвания на фертилитета и репродуктивността при плъхове не показват нежелани реакции. Проучвания на тератогенност при плъхове (Wistar (p.o.) и Sprague-Dawley (p.o. и i.v.)), новозеландски бели зайци и маймуни циномоглус не показват никаква тератогенност на clarithromycin. Подобно проучване при Sprague-Dawley плъхове показва ниска (6%) честота на сърдечно-съдови аномалии, които се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания при мишки показват вариабилна честота от 3 до 30% на поява на цепнатина на небцето, а при маймуни е наблюдавана загуба на ембриони, но само при токсични за майката дози.

Няма други токсикологични находки, които да са от значение при използването на препоръчителните терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро: кроскармелоза натрий, безводен колоиден силициев диоксид, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, повидон, талк, стеаринова киселина, прежелатинирано нишесте.

Обвивка : ароматизатор ванилия, хидроксипропилцелулоза, хипромелоза, жълт железен оксид E172, макрогол 400, талк, титанов диоксид E171

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

Продуктът не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, означен на опаковката.



6.4 Специални условия на съхранение

Продуктът трябва да се съхранява при температура под 25 °С.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка, съдържаща 14 броя (2 блистера x 7) филмирани таблетки от 250 mg.
Опаковка, съдържаща 14 броя (2 блистера x 7) филмирани таблетки от 500 mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА (РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР)

Lekoklar[®] 250 -20010577
Lekoklar[®] 500 -20010578

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

първо разрешаване -14.06.2001
подновяване -22.06.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2008

