

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каплон XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване  
Kaplon XL 500 mg prolonged-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Една таблетка съдържа 102,18 mg лактоза като лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Светложълти до жълти филмирани таблетки с овална форма и вдлъбнато релефно изображение "С" от едната страна на таблетката и "500" от другата.

Дължина: 21,0 mm; ширина: 10,2 mm; дебелина 5,6-7,5 mm

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Каплон XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване е показан при възрастни и деца над 12-годишна възраст за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми:

- Пневмония придобита в обществото
- Обостряне на хроничен бронхит
- Остър бактериален синусит (правилно диагностициран)
- Бактериален фарингит
- Инфекции на кожата и меките тъкани (леки до умерено тежки).

Трябва да се имат предвид местните ръководства за правилната употреба на антибиотици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Обичайната препоръчителна доза Каплон XL 500 mg при възрастни е една таблетка с удължено освобождаване от 500 mg дневно, която трябва да се приема по време на хранене.

При по-тежки инфекции дозата може да бъде увеличена до две таблетки с удължено освобождаване от 500 mg дневно. Обичайната продължителност на лечението е 7 до 14 дни.

Деца над 12-годишна възраст: както при възрастни.

Деца под 12-годишна възраст:

Каплон XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване не е подходящ за употреба при деца под 12 години или чието телесно тегло е под 30 kg. На деца под тази възраст трябва да се прилагат други, по-подходящи лекарствени форми съдържащи кларитромицин.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20120272
Разрешение № 11-18091, 31.05.2012
Одобрение № .....



Каплон XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване не трябва да се използва при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min). В тази популация пациенти може да се използват таблетки кларитромицин с незабавно освобождаване.

Употребата на Каплон XL 500 mg таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество кларитромицин, други макролиди или към някое от помощните вещества.
- Едновременна употреба с ерготинови производни (вж. точка 4.5).
- Съпътстващо приложение на цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със симвастатин или ловастатин. Лечението с тези средства трябва да бъде прекратено по време на лечението с кларитромицин (вж. точка 4.5).

Тъй като дозата не може да е по-ниска от 500 mg дневно, Каплон XL 500 mg е противопоказан за употреба при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължаване на QT-интервала или камерна аритмия, включително *torsades de pointe* (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарят не трябва да предписва кларитромицин на бременни жени без предварителна внимателна преценка на съотношението полза/риск, особено през първия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност е необходима предпазливост (вж. точка 4.2).

Принципно кларитромицин се екскретира от черния дроб. Поради това при пациенти с увредена чернодробна функция, предписването на този антибиотик трябва да става внимателно. Предпазливост е необходима и когато кларитромицин се предписва на пациенти с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане. Каплон XL 500 mg е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min (вж. точка 4.3).

Има съобщения за случаи с фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои от пациентите може да имат предшестващо чернодробно заболяване или да приемат други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат съветвани при поява на признаци и симптоми на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, пруритус или напрежение в корема, незабавно да прекратят лечението и да се консултират с лекар.

При почти всички антибиотици, включително макролидите са съобщавани случаи на псевдомембранозен колит, който може да варира в широки граници по отношение на тежест, от лек до животозастрашаващ. При употребата на почти всички видове антибактериални агенти, включително кларитромицин има съобщения за свързана с *Clostridium difficile* диария (CDAD), като тежестта ѝ може да варира в широки граници, от лека диария до фатален колит. Лечението



с антибиотици нарушава нормалната чревна флора, което може да доведе до свръхрастеж на *C. difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получат диария след употреба на антибиотик. Необходимо е внимателно снемане на медицинска анамнеза, тъй като има съобщения, че CDAD може да се прояви след повече от два месеца след приложението на антибактериални средства. Поради това независимо от показанието, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с кларитромицин. Трябва да се направи микробиологично изследване и да се започне адекватна терапия. Трябва да се избягва употребата на лекарствени продукти, които подтискат перисталтиката.

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

Има постмаркетингови съобщения за прояви на колхицинова токсичност при едновременна употреба на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в старческа възраст, някои от които са наблюдавани при пациенти с бъбречна недостатъчност. При някои от тези пациенти са получени съобщения за смърт (вж. точка 4.5). Ако едновременната употреба на колхицин и кларитромицин е необходима, пациентите трябва да бъдат мониторираны за клинични прояви на колхицинова токсичност.

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

Препоръчва се предпазливост при съпътстващо приложение на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено аминогликозиди. По време на и след лечението трябва да се проследят вестибуларната и слухова функции.

Поради риск от удължаване на QT-интервала, кларитромицин трябва да се използва предпазливо при пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, хипомагниемия, брадикардия (<50 удара/min) или когато се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (вж. точка 4.5). Кларитромицин не трябва да се прилага на пациенти с вродено или диагностицирано придобито удължаване на QT-интервала, или анамнеза за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Пневмония: имайки предвид появилата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, при предписване на кларитромицин за лечение на пневмония придобита в обществото е важно да се проведе изпитване за чувствителност. За лечение на вътреболнични пневмонии, кларитромицин трябва да се използва в комбинация с друг антибиотик.

Леки до умерено тежки инфекции на кожата и меките тъкани: Тези инфекции най-често са причинени от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата вида причинители може да са резистентни на макролиди. Поради това провеждането на изпитване за чувствителност е от изключително значение. Когато бета-лактамните антибиотици не може да бъдат използвани (напр. алергия), други антибиотици, напр. кларитромицин може да са средство на първи избор. Понастоящем макролидите са единствените, за които се счита че имат роля в лечението на някои видове инфекции на кожата и меките тъкани, като тези причинени от *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), акне вулгарис и еризипел, както и в ситуации, когато не може да се използва пеницилин.

При развитие на тежки, остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, терапията с кларитромицин трябва да бъде незабавно прекратена и спешно да се започне подходящо лечение.

Кларитромицин трябва да се използва предпазливо, ако се прилага едновременно с лекарства, които индуцират ензима CYP3A4 от групата на цитохромите (вж. точка 4.5).



HMG-CoA редуктазни инхибитори: Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3). Както и останалите макролиди, за кларитромицин има получени съобщения че повишава концентрациите на HMG-CoA редуктазните инхибитори при пациенти, които приемат двете лекарства едновременно (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат мониторираны за признаци и симптоми на миопатия. При пациенти, които са получавали аторвастатин или розувастатин заедно с кларитромицин, има получени редки съобщения за рабдомиолиза. Когато се използват с кларитромицин, аторвастатин и розувастатин, трябва да бъдат прилагани в най-ниската възможна доза. Трябва да се обсъди адаптиране на дозата на използваните статини или да се използват статини, чийто метаболизъм не е зависим от CYP3A (напр. флувастатин или правастатин).

Перорални хипогликемични средства/Инсулин: Съпътстващата употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични средства и/или инсулин може да доведе до значима хипогликемия. С някои понижаващи кръвната захар лекарства като натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон може да се получи инхибиране на CYP3A от кларитромицин, което да доведе до хипогликемия при едновременната им употреба. Препоръчва се внимателно мониториране на нивото на кръвната захар.

Перорални антикоагуланти: Съществува риск от тежък кръвоизлив и значително повишаване на INR и протромбиновото време при едновременното приложение на кларитромицин с варфарин (вж. точка 4.5). Докато пациентите получават кларитромицин и перорални антикоагуланти е препоръчително често контролиране на INR и протромбиновото време.

Използване на антимикробна терапия, като кларитромицин за лечение на инфекция с *H. pylori* може да доведе до развитие на резистентни микроорганизми.

Продължителната употреба, както и при останалите антибиотици може да доведе до колонизация с голям брой нечувствителни бактерии и гъби. При поява на суперинфекция, трябва да се започне подходяща терапия.

Необходимо е внимание по отношение на възможността за развитие на кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни лекарства като линкомицин и клиндамицин.

Съдържа тартразин-алуминиев лак (E102) и Allura-червен-Алуминиев лак (E129), които може да са причина за алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Употребата на следващите лекарства е строго противопоказана, поради потенциала за поява на тежки лекарствени взаимодействия:

##### Цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин

При пациенти, които са получавали съпътстващо лечение с кларитромицин и цизаприд са получени съобщения за повишени нива на цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointe*. Сходни ефекти са наблюдавани при пациенти, които приемат кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Има съобщения, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, като водят до повишени нива на терфенадин, което понякога е било причина за сърдечни аритмии, като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointe* (вж. точка 4.3). В едно проучване с 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до 2- до 3-кратно повишение на серумното ниво на киселия метаболит на терфенадин и удължаване на QT-интервала, което не е предизвикало



никакви клинично значими ефекти. Сходни ефекти са наблюдавани при едновременно приложение на астемизол и други макролиди.

#### Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин с ерготаминов или дихидроерготамин е причина за остра ерготаминова токсичност, характеризираща се с вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително централната нервна система. Съпътстващото приложение на кларитромицин с тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### *Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин:*

Лекарства, индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, фенитоин, крабамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да усилят метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до суб-терапевтични нива на кларитромицин и понижена ефикасност. Освен това може да се наложи мониториране на плазмените нива на индукторите на CYP3A, които може да са повишени от инхибирането на CYP3A от кларитромицин (вж. също съответните раздели от информацията за прилаганите инхибитори на CYP3A). Съпътстващото приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишение на серумните нива на рифабутин и понижени серумни нива на кларитромицин, заедно с повишен риск от увеит.

За слеващите лекарства е известно, че повлияват концентрациите на кларитромицин в циркулацията; може да се наложи адаптиране на дозите на кларитромицин или обсъждане на алтернативно лечение.

#### Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рефапентин

Мощните индуктори на цитохром P450 метаболитната система като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рефапентин може да ускорят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, а да повишат нивото на 14-ОН-кларитромицин, метаболит, който също е микробиологично активен. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, едновременното приложение на кларитромицин и ензимни индуктори може да промени очаквания терапевтичен ефект.

#### Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно на 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средната минимална концентрация на кларитромицин ( $C_{min}$ ) в стационарно състояние (*steady-state*) и площта под кривата (AUC) с 33% и съответно с 18%. Равновесните концентрации на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин не са били съществено повлияни от съпътстващото прилагане на флуконазол. Не се налага адаптиране на дозата на кларитромицин.

#### Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване е доказало, че съпътстващото приложение на 200 mg ритонавир на всеки осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа води до подчертано инхибиране на метаболизма на кларитромицин. Максималната концентрация на кларитромицин ( $C_{max}$ ) се е повишила с 31%,  $C_{min}$  се е повишила със 182%, а AUC се е повишила със 77% при съпътстващо приложение на ритонавир. Отбелязано е почти пълно инхибиране на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради голямата терапевтична ширина на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага адаптиране на дозата. Все пак, при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се обсъди следния вариант за адаптиране на дозите: За пациенти с  $Cl_{CR}$  от 30 до 60 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. За пациенти с  $Cl_{CR} < 30$  ml/min, дозата на кларитромицин се понижава със 75%. Дози на кларитромицин по-високи от 1 g дневно не трябва да се комбинират с ритонавир.



Подобно адаптиране на дозата трябва да се има предвид и при пациенти с редуцирана бъбречна функция, ако ритонавир се използва като фармакокинетичен енансер с други HIV-протеиназни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. раздела по-долу, двупосочни лекарствени взаимодействия).

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

##### Взаимодействия на базата на CYP3A

Едновременно приложение на кларитромицин, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, които се метаболизират предимно от CYP3A, може да бъде свързано с повишаване на лекарствените концентрации, което би повишило или удължило терапевтичното им действие и нежеланите реакции на съпътстващото лекарство. Кларитромицин трябва да се използва предпазливо при пациенти, които са на лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на ензимите от групата CYP3A и особено, ако субстрата на CYP3A е с малка терапевтична ширина (напр. карбамазепин) и/или се метаболизира в голяма степен от този ензим.

При пациенти, които получават съпътстващо лечение с кларитромицин, може да се обсъди адаптиране на дозите и ако е възможно измерване на серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A.

Лекарства, за които е известно или суспектно, че се метаболизират от същите CYP3A изоензими са следните: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ерго-алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиरोлимус, такролимус, терфенадин, триаололам и винбластин. Лекарства, които взаимодействат по сходни механизми посредством други изоензими с цитохром P450 системата включват фенитоин, теофилин и валпроат.

##### Антиаритмици

При едновременна употреба на кларитромицин и хинидин или дизопирамид, са получени постмаркетингови съобщения за *torsade de points*. При съпътстващо приложение на кларитромицин с тези лекарства трябва да се провежда ЕКГ-мониторинг за удължаване на QT-интервала. По време на терапията с кларитромицин трябва да се следят серумните нива на хинидин и дизопирамид.

##### Омепразол

Кларитромицин (500 mg на 8 часа) е бил прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на омепразол са били повишени ( $C_{max}$ , AUC и  $t_{1/2}$  са били повишени съответно с 30%, 89% и 34%) от съпътстващото приложение на кларитромицин. Средните денонощни стойности на рН в стомаха са били 5,2 при самостоятелно приложение на омепразол и 5,7, ако е бил прилаган заедно с кларитромицин.

##### Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне частично от CYP3A и CYP3A може да бъде инхибиран от съпътстващо прилаган кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил или варденафил вероятно би довело до повишаване експозицията на фосфодиестеразни инхибитори. Ако тези лекарства се прилагат едновременно с кларитромицин, трябва да се обмисли намаляване на дозата на силденафил, тадалафил и варденафил.

##### Теофилин, карбамазепин

Резултатите от клиничните проучвания са показали, че е има умерено, но статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повишение на циркулационните нива на теофилин или карбамазепин, ако някое от тези лекарства е прилагано едновременно с кларитромицин. Може да се обсъди намаляване на дозата.



### Толтеродин

Основният метаболитен път на толтеродин е чрез 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Все пак, в една подгрупа, която няма CYP2D6, идентифицирания метаболитен път е чрез CYP3A. В тази популация инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. При наличие на инхибитори на CYP3A като кларитромицин, в популацията лоши метаболитатори на CYP2D6 може би ще е необходимо намаляване на дозировката на толтеродин.

### Триазолобензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам е прилаган заедно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам се е повишила 2,7-кратно след интравенозно приложение на мидазолам и 7-кратно след перорално приложение. Едновременното перорално приложение на мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. Ако кларитромицин се прилага заедно с мидазолам за интравенозно приложение, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, за да се коригира дозата при необходимост. Същите предпазни мерки трябва да се прилагат и при другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. За бензодиазепините, чиято елиминация не зависи от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), не е вероятна появата на клинично значимо взаимодействие с кларитромицин.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (като сомнолентност и обърканост) при едновременна употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчително е мониториране на пациентите за усилени фармакологични ефекти по отношение на ЦНС.

### *Други лекарствени взаимодействия*

#### Колхицин

Колхицин е субстрат за CYP3A и ефлуксия транспортен протеин P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и другите макролиди инхибират CYP3A и Pgp. При едновременно приложение на колхицин и кларитромицин, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на колхицин. Пациентите трябва да бъдат мониторираны за клинични симптоми на колхицинова токсичност (вж. точка 4.4).

#### Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксия транспортен протеин P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременно приложение на кларитромицин и дигоксин, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на дигоксин. Повишените серумни концентрации на дигоксин при пациенти, които получават едновременно кларитромицин и дигоксин са били съобщени и от постмаркетинговия опит. Някои пациенти са показали клинични прояви, съответстващи на дигоксинова токсичност, включително потенциално фатални аритмии. Докато пациентите, които са на лечение с дигоксин получават кларитромицин, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните концентрации на дигоксин.

#### Зидовудин

Съпътстващо перорално приложение на кларитромицин таблетки и зидовудин на HIV-позитивни възрастни пациенти може да доведе до понижаване на равновесните концентрации на зидовудин. Тъй като е вероятно кларитромицин да се намесва в абсорбцията на съпътстващо приемания зидовудин, това взаимодействие може да бъде избегнато чрез разделно приемане на дозите на кларитромицин и зидовудин, като между двата приема се остави интервал от 4 часа. Това взаимодействие не се наблюдава при педиатрични HIV-позитивни пациенти, които приемат кларитромицин на суспензия заедно със зидовудин или дидеоксинозин. Взаимодействие не се наблюдава и при интравенозно приложение на кларитромицин.



### Фенитоин и валпроат

Има информация от спонтанни съобщения или такива публикувани в научната литература за взаимодействия между инхибитори на CYP3A, включително кларитромицин с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A (напр. фенитоин и валпроат). Когато тези лекарства се прилагат заедно с кларитромицин, се препоръчва определяне на серумните им нива. Има съобщения за повишени серумни нива.

### *Двупосочни лекарствени взаимодействия*

#### Атазанавир

Атазанавир и кларитромицин са субстрати и инхибитори на CYP3A; има доказателство за двупосочно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) е довело до 2-кратно повишение на експозицията на кларитромицин и понижение със 70% на експозицията на 14-ОН кларитромицин, 28% повишение на AUC на атазанавир. Благодарение на голямата терапевтична ширина на кларитромицин, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. За пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75%, като се използва подходяща лекарствена форма. Дози на кларитромицин над 1000 mg дневно не трябва да се прилагат едновременно с протеазни инхибитори.

#### Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, водещи до двупосочно лекарствено взаимодействие. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, докато итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациенти, които приемат едновременно кларитромицин и итраконазол трябва да бъдат внимателно мониторираны за признаци и симптоми на усилен или удължен фармакологичен ефект.

#### Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има доказателство за двупосочно лекарствено взаимодействие. Съпътстващото приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули, 1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е довело до равновесни стойности на AUC и  $C_{max}$  на саквинавир, които са били 177% и 187% по-високи от тези наблюдавани при самостоятелно приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  за кларитромицин са били приблизително 40% по-високи от тези наблюдавани при самостоятелно приложение на продукта. Когато двете лекарства се прилагат заедно за ограничен период от време в проучваните доза/лекарствена форма, не се налага адаптиране на дозата. Наблюденията на проучвания за лекарствени взаимодействия, в които са използвани меки желатинови капсули може да не са представителни за ефектите наблюдавани при употребата на саквинавир твърди желатинови капсули. Резултатите от проучвания за лекарствени взаимодействия проведени със саквинавир, може да не са представителни за ефектите наблюдавани при терапия със саквинавир/ритонавир. Когато саквинавир се прилага заедно с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир по отношение на кларитромицин.

#### Верапамил

При пациенти, които приемат едновременно кларитромицин и верапамил са наблюдавани хипотония, брадиаритмии и лактатна ацидоза.

Установено е, че кларитромицин не взаимодейства с пероралните контрацептиви.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**





### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на кларитромицин върху фертилитета при хора. При плъхове са налични ограничени данни, които не показват ефекти върху фертилитета.

### Бременност

Данните от употребата на кларитромицин през първия триместър при повече от 200 бременни жени, не показват категорично доказателство за тератогенни ефекти или нежелани реакции, или здравето на новороденото. Данните от ограничен брой бременни жени, които са приемали кларитромицин през първия триместър, показват възможен повишен риск от аборт. Не са налични други епидемиологични данни с практическо значение. Данните от проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Рискът при хора е неизвестен. Кларитромицин трябва да се дава на бременни жени само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

### Кърмене

Кларитромицин и неговия активен метаболит се екскретират в кърмата. Поради това при кърмачетата може да се появят диария и гъбични инфекции на лигавиците; кърменето трябва да бъде прекратено. Не трябва да се забравя и вероятността от сенсibiliзация. Ползата от лечението на майката трябва да бъде съотнесена спрямо потенциалния риск за бебето.

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

Няма налични данни за ефекта на кларитромицин върху способността за шофиране или работа с машини. При извършване на такива дейности трябва да се има предвид вероятността за поява на нежелани реакции като замаяност, световъртеж, обърканост и дезориентация.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### ***а. Обобщение на профила на безопасност***

Най-честите и чести нежелани реакции, свързани с терапията с кларитромицин при възрастни и в педиатричната популация са коремна болка, диария, гадене, повръщане и изменения във вкуса. Тези нежелани реакции обикновено са леки и съответстват на известния профил на безопасност на макролидните антибиотици (вж. подточка **б** от точка 4.8).

В клиничните проучвания при пациенти със или без предшестващи микобактериални инфекции, не са установени значителни различия в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции.

### ***б. Таблично обобщение на нежеланите реакции***

Следващата таблица показва нежеланите реакции, които са докладвани по време на клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение на кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено освобождаване и таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, за които се счита, че се дължат на кларитромицин са показани по системно-органни класове и честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит; оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). Нежеланите реакции са представени в низходящ ред в зависимост от тяхната тежест.

Системно-органни класове	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)



Инфекции и инфестации			Целулит <sup>1</sup> , кандидоза, гастроентерит <sup>2</sup> , инфекция <sup>3</sup> , вагинална инфекция	Псевдомембранозен колит, еризипел, еритразма
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения <sup>4</sup> , тромбоцитемия <sup>3</sup> , еозинофилия <sup>4</sup>	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система <sup>5</sup>			Анафилактоидна реакция <sup>1</sup> , свръхчувствителност	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, намален апетит	Хипогликемия <sup>6</sup>
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност <sup>3</sup> , крещене <sup>3</sup>	Психотично нарушение, състояние на обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинация, абнормни сънища
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие, изменения във вкуса	Загуба на съзнание <sup>1</sup> , дискинезия <sup>1</sup> , замаяност, сомнолентност <sup>7</sup> , тремор	Конвулсия, агеузия, парозмия, анозмия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, увреждане на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест <sup>1</sup> , предсърдно мъждене <sup>1</sup> , ЕКГ удължаване на QT интервала <sup>8</sup> , екстрасистоли <sup>1</sup> , палпитации	Torsade de pointes <sup>8</sup> , камерна тахикардия <sup>8</sup>
Съдови нарушения		Вазодилатация <sup>1</sup>		Кръвоизлив <sup>9</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма <sup>1</sup> , епистаксис <sup>2</sup> , белодробна емболия <sup>1</sup>	
Стомашно-чревни нарушения		Диария <sup>10</sup> , повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит <sup>1</sup> , гастро-езофагеална рефлуксна болест <sup>2</sup> , гастрит, прокталгия <sup>2</sup> , стоматит, глосит, подуване на корема <sup>4</sup> , констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, обезцветяване на езика, промяна в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Отклонения в чернодробните функционални проби	Холестаза <sup>4</sup> , хепатит <sup>4</sup> , повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на гама-	Чернодробна недостатъчност <sup>11</sup> , хепатоцелуларна жълтеница



			глутамил трансферазата <sup>4</sup>	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит <sup>1</sup> , пруритус, уртикария, макуло-папулозен обрив <sup>3</sup>	Синдром на Stevens-Johnson <sup>5</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>5</sup> , лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми <sup>3</sup> , схващане на мускулите <sup>1</sup> , миалгия <sup>2</sup>	Рабдомиолиза <sup>2,12</sup> , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишение на серумния креатинин <sup>1</sup> , повишение на уреята в кръвта <sup>1</sup>	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , възпаление на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Неразположение <sup>4</sup> , пирексия <sup>3</sup> , астения, болка в гърдите <sup>4</sup> , втрисане <sup>4</sup> , отпадналост <sup>4</sup>	
Изследвания с			Промяна в съотношението между албумин и глобулини <sup>1</sup> , повишение на АФ в кръвта <sup>4</sup> , повишаване на лектатдехидрогеназата в кръвта <sup>4</sup>	Повишение на INR <sup>9</sup> , удължаване на протромбиновото време <sup>9</sup> , промяна в цвута на урината

<sup>1</sup> НЛР, които са съобщавани само за прах за инжекционен разтвор

<sup>2</sup> НЛР съобщавани само за таблетки с удължено освобождаване

<sup>3</sup> НЛР съобщавани само за гранули за перорална суспензия

<sup>4</sup> НЛР съобщавани само за таблетки с незабавно освобождаване

<sup>5,8,10,11,12</sup> Виж раздел а)

<sup>6,7,9</sup> Виж раздел в)

#### **в. Описание на определени нежелани реакции**

Флебит на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, болка на мястото на пунктиране на кръвоносен съд и възпаление на мястото на инжектиране са специфични за кларитромицин за интравенозно приложение.

В много редки случаи е съобщавано за чернодробна недостатъчност с фатален изход, която обикновено е била свързана с тежки основни заболявания и/или съпътстваща терапия (вж. точка 4.4).

Трябва да се обърне специално внимание на диарията, тъй като диарията, дължаща се на *Clostridium difficile* (CDAD) е съобщавана при употребата на почти всички антибиотици, включително кларитромицин, и тежестта ѝ е варирала от лека диария до фатален колит (вж. точка 4.4).



При поява на тежки остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, терапията с кларитромицин трябва незабавно да бъде прекратена и спешно за се започне подходящо лечение (вж. точка 4.4).

Както и при останалите макролиди, при употреба на кларитромицин има много редки съобщения за удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия и *torsade de pointes* (вж. точки 4.4 и 4.5).

При почти всички антибиотици, включително кларитромицин е съобщавано за псевдомембранозен колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Поради това от особено значение е тази диагноза да се обсъди при пациенти с диария след приложение на антибиотици (вж. точка 4.4).

В някои от съобщенията за рабдомиолиза, кларитромицин е бил прилаган заедно със статини, фибрати, колхицин или алопуринол (вж. точки 4.3 и 4.4).

Получени са постмаркетингови съобщения за колхицинова токсичност при съпътстваща употреба на кларитромицин и колхицин, особено при пациенти в старческа възраст и/или пациенти с бъбречна недостатъчност, като някои са били с фатален изход (вж. точки 4.4 и 4.5).

Има получени редки съобщения за хипогликемия, някои от които са наблюдавани при пациенти на съпътстваща терапия с хипогликемизиращи средства или инсулин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Получени са постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти от страна на централната нервна система (ЦНС) (като сомнолентност и обърканост) при съпътстваща употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се мониториране на пациенти с усилен фармакологични ефекти от страна на ЦНС (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на кларитромицин и варфарин съществува риск от тежък кръвоизлив и значимо удължаване на INR и протромбиновото време. Докато пациентите получават съпътстващо лечение с кларитромицин и перорални антикоагуланти, INR и протромбиновото време трябва да бъдат често мониторираны (вж. точки 4.4 и 4.5).

Получени са редки съобщения за наличие на кларитромицин таблетки с удължено освобождаване в изпражненията, повечето от които са били при пациенти с анатомични (включително илеостома или колостома) или функционални стомашно-чревни нарушения със скъсяване на времето за преминаване през стомашно-чревния тракт. В няколко съобщения остатъците от таблетките са установени по време на диария. Препоръчително е пациентите, при които се получат такива оплаквания и нямат подобрение на състоянието, да преминат на лечение с друга лекарствена форма на кларитромицин (напр. суспензия) или друг антибиотик.

Специални популации: Нежелани лекарствени реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. подточка д)

## **г. Педиатрична популация**

При деца на възраст от 6 месеца до 12 години са били проведени клинични проучвания, при които е използвана педиатрична суспензия кларитромицин. Затова на деца под 12-годишна възраст трябва да се изписва кларитромицин педиатрична суспензия. Данните са недостатъчни за определяне на препоръчителен дозов режим на кларитромицин за интравенозно приложение при пациенти под 18-годишна възраст.

Очаква се честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции да бъдат същите както при възрастни.

## **д. Други специални популации**



### *Имунокомпрометирани пациенти*

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани пациенти, на лечение с по-високи дози кларитромицин за продължителен период от време за микобактериални инфекции, често е било трудно да се разграничат възможните нежеланите реакции свързани с приложение на кларитромицин от проявите на СПИН или интеркурентно заболяване.

При възрастни пациенти, най-често съобщаваните нежелани реакции от пациенти на лечение с общи дневни дози от 1000 mg и 2000 mg кларитромицин са били: гадене, повръщане, промени във вкуса, коремна болка, диария, обрив, флатуленция, главоболие, констипация, нарушения на слуха, повишения на серумната глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT) и серумната глутамат-пируват трансaminaза (SGPT). Допълнителни събития с ниска честота са диспнея, безсъние и сухота в устата. Честотата е била сравнима при пациентните на лечение с 1000 mg и 2000 Mg кларитромицин, но е била като цяло 3 до 4 пъти по-висока при онези пациенти, които са получавали обща дневна доза от 4000 mg кларитромицин.

При имунокомпрометирани пациенти, оценката на лабораторните стойности е направена като са анализирани само онези стойности, които не са били в групата с тежки отклонения (напр. много високи или много ниски) за специфичния тест. Въз основа на тези критерии около 2% до 3% от пациентите, които са получавали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно са имали сериозни повишени нива на SGOT и SGPT и необичайно нисък брой левкоцити и тромбоцити. По-нисък процент от пациентите в тези две дозови групи са имали също и повишение на уреята в кръвта. Пациентите, които са получавали 4000 mg кларитромицин дневно са имали леко по-висока честота на променени стойности на всички показатели, с изключение на броя на левкоцитите.

## **4.9 Предозиране**

Получените съобщения показват, че поглъщането на голямо количество кларитромицин може да е причина за проява на стомашно-чревни симптоми. Един пациент с анамнеза за биполарно разстройство е приел 8 g кларитромицин и е получил нарушения на психичния статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. Придружаващите предозирането нежелани реакции трябва да се лекуват със стомашна промивка и поддържащи мерки. Както и останалите макролиди, серумните нива на кларитромицин не се променят съществено от хемодиализа или перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: макролиди  
АТС код: J01F A09

#### Механизъм на действие

Кларитромицин е полусинтетично производно на еритромицин А. Проявява антибактериалните си свойства чрез свързване с 50s субединицата на рибозомите на чувствителните микроорганизми и потиска синтеза на протеини. Притежава висока активност спрямо голямо разнообразие аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Минималната инхибираща концентрация (MIC) на кларитромицин обикновено е два пъти по-ниска от тази на еритромицин.

14-хидрокси метаболита на кларитромицин също притежава антибактериална активност. MIC на този метаболит е еквивалентна или двукратно по-висока от тази на изходното съединение, с изключение на *H. Influenzae*, при който 14-хидрокси метаболита е два пъти по-активен от изходното съединение.



### PK/PD съотношение

Кларитромицин се разпределя широко в тъканите и телесните течности. Благодарение на голямата пенетрация в тъканите, вътреклетъчните концентрации са по-високи от серумните. Счита се, че най-важният фармакодинамичен показател за предвиждане активността на макролидите все още не е установен. Времето над MIC (T/MIC) може да корелира най-добре с ефикасността на кларитромицин; все пак, тъй като постигнатите в респираторните тъкани и покриващата епитела течност концентрации на кларитромицин превишават тези в плазмата, използването на показатели базирани на плазмените концентрации може да не е надежден метод за точно предвиждане на отговора на инфекции на дихателните пътища.

### Механизъм на резистентност

Механизмът за развитие на резистентност спрямо макролидните антибиотици включва промяна на прицелното място на антибиотика или се базира на модификация и/или активен ефлукс на антибиотика. Развитието на резистентност може да бъде опосредствано от хромозомите или плазмидите, да бъде индуцирано или да бъде конститутивно. Макролид-резистентните бактерии генерират ензими, които метилират остатъчния аденин в рибозомната РНК и впоследствие инхибират свързването на антибиотика с рибозомата. Резистентните на макролиди бактерии проявяват кръстосана резистентност към линкозамиди и стрептограмин В, дължаща се на метилиране на мястото на свързване на рибозомите. Кларитромицин е измежду мощните индуктори на този ензим. Освен това, макролидите проявяват бактериостатично действие чрез инхибиране на пептидилтрансферазата на рибозомите.

Между кларитромицин, еритромицин и азитромицин съществува пълна кръстосана резистентност. Метилицилин-резистентните стафилококи и пеницилин-резистентните *Streptococcus pneumoniae* са резистентни на макролиди като кларитромицин.

Гранични точки:

Следните граници, разделящи чувствителни от резистентни микроорганизми по отношение на кларитромицин са определени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) 2010-04-21 (v 1.1)

		Гранични стойности свързани с определен вид (S</R>)											Гранични стойности, които не са свързани с определен вид S</R>			
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>Other streptococci</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>M.catarr-halis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>		<i>N.meningitidis</i>	<i>Gr-ompruцателни</i>	<i>Gram-positive anaerobes</i>
<u>Clarithromycin</u> <sup>B,C</sup>	RD	--	--	--	1/2	--	0,25 / 0,5	0,25 / 0,5	IE	1/32 <sup>D</sup>	0,25 / 0,5	--	--	--	--	



- A. Границите, които не са свързани с шамовете са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамичните данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, които не са посочени в таблицата или в бележките под нея. Въпреки това, данните от фармакодинамиката за изчисляване на граничните стойности за макролидите, линкозамините и стрептограмините не са достатъчно убедителни и поради това се считат за "IE".
- B. Еритромицин може да се използва за определяне чувствителността на изброените бактерии спрямо другите макролиди – азитромицин, кларитромицин и рокситромицин.
- C. Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori* (MIC  $\leq 0,25$  mg/l за естествени изолати).
- D. Връзката между MIC на макролидите при *H. Influenzae* и клиничния изход е слаба. Поради това граничните стойности за макролидите и свързаните с тях антибиотици определят първичния тип на *H. Influenzae* като такъв с умерена чувствителност. IE показва, че няма достатъчно доказателства, че въпросният вид е добра мишена за лечение с това лекарство.

### Чувствителност

Честотата на придобита резистентност може да варира според географския район и през определено време при избрани видове, и е желателно да има информация относно местната 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.

<b>Обикновено чувствителни видове (т.е. резистентност &lt; 10 % във всички държави от ЕС)</b>
<b>Аеробни, Грам-положителни микроорганизми</b>
<i>Стрептококи група F</i>
<b>Аеробни, Грам-отрицателни микроорганизми</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp.</i>
<b>Анаеробни микроорганизми</b>
<i>Clostridium spp.</i> , различни от <i>C. difficile</i>
<b>Други микроорганизми</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b>Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем (т.е. резистентност <math>\geq 10</math> % в поне една страна от ЕС)</b>
<b>Аеробни, Грам-положителни микроорганизми</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Стрептококи групи A, C, G</i>
<i>Стрептококи група B</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> , метицилин-чувствителни и метицилин-резистентни <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<b>Аеробни, Грам отрицателни микроорганизми</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Анаеробни микроорганизми</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
<b>Микроорганизми с присъща резистентност</b>
<b>Аеробни, Грам положителни микроорганизми</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<b>Анаеробни микроорганизми</b>
<i>Fusobacterium spp.</i>



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Кинетиката на перорално приложен кларитромицин с удължено освобождаване е проучена при възрастни пациенти и е сравнена с кларитромицин 250 mg и 500 mg таблетки с незабавно освобождаване. Установено е, че степента на абсорбция е еквивалентна при приложение на еквивалентни тотални дневни дози. Абсолютната бионаличност е приблизително 50%. След многократно приложение, при всички видове е установено малко или липсващо непредвидено натрупване и никаква промяна в отлагането на метаболити. Въз основа на резултатите на еквивалентна абсорбция, следните *in vitro* и *in vivo* данни са приложими и за лекарствената форма с удължено освобождаване.

*In vitro*: Резултатите от *in vitro* проучванията са показали, че свързването на кларитромицин с протеини в човешката плазма е приблизително 70% при концентрации от 0,45 – 4,5 µg/mL. Намаление на степента на свързване до 41% при 45,0 µg/mL, предполага че местата на свързване се насищат, но това се наблюдава само при концентрации многократно превишаващи терапевтичните лекарствени нива.

### Разпределение

Кларитромицин пенетрира добре в различните компартменти, с изчислен обем на разпределение от 200-400 l. Концентрациите на кларитромицин в някои тъкани са многократно по-високи от нивата в циркулацията. В тонзилите и белодробната тъкан са установени повишени нива. Кларитромицин преминава и в стомашната лигавица.

### Биотрансформация и елиминиране

Кларитромицин бързо и екстензивно се метаболизира в черния дроб, като ангажира системата на цитохром P450. Метаболизирането включва предимно N-деалкилиране, оксидация и стереоспецифично хидроксилиране на позиция C14.

Фармакокинетичното поведение на кларитромицин не е линейно. При пациенти след хранене, прилагане на 500 mg кларитромицин таблетки с изменено освобождаване дневно, пиковите равновесни плазмени концентрации на кларитромицин и 14-хидрокси кларитромицин са били съответно 1,3 и 0,48 µg/ml. При повишаване на дозата до 1000 mg дневно, тези стойности в стационарно състояние са били съответно 2,4 µg/ml и 0,67 µg/ml. Елиминационните полуживоти на изходното вещество и метаболита са били приблизително 5,3 и съответно 7,7 h. Има тенденция видимият полуживот на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит да са по-дълги при по-високи дози.

Екскрецията с урината е изчислена приблизително на 40% от дозата на кларитромицин. Елиминирането с фекалиите е приблизително 30%.

### Специални популации:

Бъбречно увреждане: Понижената бъбречна функция води до повишени плазмени нива на кларитромицин и неговите активни метаболити.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за многократно приложение е установено, че токсичността на кларитромицин е зависима от дозата и продължителността на лечението. Основният прицелен орган при всички видове опитни животни е черния дроб, като чернодробни лезии са наблюдавани при кучета и маймуни след 14-дневно приложение. Системните нива на експозиция свързани с тази проява на токсичност не са известни, но токсичните дози mg/kg са били по-високи от препоръчаните за лечение на пациентите.

При различни *in vivo* и *in vitro* тестове не са получени доказателства за мутагенен потенциал.





Проучванията за фертилитет и репродуктивна токсичност при плъхове не са показали нежелани реакции. Проучванията за тератогенност при плъхове (Wistar (p.o.) и *Sprague-Dawley* (p.o. and i.v.)), новозеландски бели зайци и маймуни *synomolgous* не са доказали тератогенни свойства на кларитромицин. Все пак, други сходни проучвания при *Sprague-Dawley* плъхове показват ниска (6%) честота на сърдечно-съдови аномалии, за които се счита че се дължат на спонтанна експресия на генетични промени. Две проучвания при мишки са показали разнообразна честота (3-30%) на разцепено небце (вълча уста) и загуба на ембриони при маймуни, но само при дозови нива, които са били сигурно токсични за майките.

Не са докладвани други токсикологични факти, които да се определят като значими за определяне на препоръките за дозиране при лечението на пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лимонена киселина, безводна  
Натриево-калциев алгинат  
Натриев алгинат  
Лактоза монохидрат  
Повидон К-30  
Талк  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат  
Ванилин  
Ораджу II 31F32870 Жълто съдържа:  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Полиетиленгликол  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, черен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

PVC/PVdC алуминиеви блистери  
21 месеца

OPA/AL/PVC/алуминиеви блистери  
24 месеца

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

PVC/PVdC алуминиеви блистери  
Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

OPA/AL/PVC/алуминиеви блистери  
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение



#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC алуминиеви блистери или OPA/AL/PVC/AL блистери, съдържащи 5, 6, 7, 10, 14 и 20 таблетки и еднодозови опаковки с 1 таблетка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н. В. Гогол 15, ет. 1  
София 1124  
България

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

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

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2012

