

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каплон 250 mg филмирани таблетки
Kaplon 250 mg film-coated tablets

Каплон 500 mg филмирани таблетки
Kaplon 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	20100086 / 20100087
Разрешение №	16768-3, 15. 02. 2012
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка от 250 mg съдържа кларитромицин 250 mg (*clarithromycin*).
Една филмирана таблетка от 500 mg съдържа кларитромицин 500 mg (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Каплон е показан за лечение на инфекции причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми. Индикациите включват:

- инфекции на долните дихателни пътища като остър и хроничен бронхит, пневмония придобита в обществото
- инфекции на горните дихателни пътища като синусит и фарингит
- Каплон е подходящ за начална терапия при общи, придобити извън болница респираторни инфекции и е показал активност *in vitro* срещу обичайни и атипични респираторни патогени като посочените в точка микробиология.
- Каплон е показан също така за лечение на умерено до средно тежки инфекции на кожата и кожните придатъци.
- Каплон е показан за приложение в условия на потискане на стомашната киселинност от омепразол и лансопразол и за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с язва на дванадесетопръстника (вж. точка 4.2).

Кларитромицин обикновено притежава *in vitro* активност срещу следните микроорганизми:

Грам-положителни бактерии: *Staphylococcus aureus* (чувствителни на метицилин); *Streptococcus pyogenes* (група А бета-хемолитични стрептококи); алфа-хемолитични стрептококи (от групата на *viridans*); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*

Грам-отрицателни бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*

Микоплазми: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*



Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*
Анаероби: Чувствителни към макролиди: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringes*; *Peptococcus pyogenes*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицин също има бактерицидно действие срещу няколко бактериални щамове. Тези микроорганизми включват *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter species*.

Активността на кларитромицин спрямо *Helicobacter pylori* е по-висока при неутрално pH отколкото при кисело pH.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната продължителност на лечението е от 6 до 14 дни (Само за възрастни пациенти).

Специални популации

Пациенти с инфекции на респираторния тракт/ кожата и кожните придатъци

Възрастни пациенти:	Обичайната доза е кларитромицин 250 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни. При по-тежки инфекции дозата може да се увеличи на 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни.
Деца над 12 години:	Дозата е както при възрастни пациенти.
Деца под 12 години:	Да се използва кларитромицин гранули за перорална суспензия.

Ерадикация на Helicobacter pylori при пациенти с дуоденална язва (възрастни)

Тройна терапия (7-14 дни)

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно и ланзопразол 30 mg два пъти дневно се приема с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно в продължение на 7-14 дни.

Тройна терапия (7 дни)

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно и ланзопразол 30 mg два пъти дневно се приема с метронидазол 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (7 дни)

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно и омепразол 40 mg дневно се приема с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно или метронидазол 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (10 дни)

Кларитромицин 500 mg два пъти дневно се приема с амоксицилин 1 000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg дневно в продължение на 10 дни.

Двойна терапия (14 дни)

Обичайната доза кларитромицин е 500 mg три пъти дневно в продължение на 14 дни. Кларитромицин трябва да се приема с перорален омепразол 40 mg веднъж дневно. Основното проучване е било проведено с омепразол 40 mg веднъж дневно за период от 28 дни. Придружаващи проучвания са били проведени с омепразол 40 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни.

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастни пациенти.

Пациенти с бъбречна недостатъчност



При пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 30 ml/min, дозировката на кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни. Тъй като таблетките не може да бъдат разделяни, при лечение на пациенти от тази популация не трябва да се използват таблетки с изменено освобождаване от 500 mg (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проведени са клинични проучвания с кларитромицин при деца на възраст от 6 месеца до 12 години, като е използван кларитромицин суспензия. Поради това при деца под 12-годишна възраст не трябва да се прилага кларитромицин суспензия (гранули за перорална суспензия). Използване на кларитромицин таблетки не се препоръчва при деца по 12-годишна възраст. Няма достатъчно данни, за да се препоръча дозов режим за интравенозно приложение на кларитромицин при пациенти под 18-годишна възраст.

Деца на възраст над 12 години: както при възрастни пациенти.

Обичайната продължителност на лечението е от 5 до 10 дни.

4.3 Противопоказания

- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към макролидни антибиотици (алергия) или към някои от помощните вещества.
- Тъй като при таблетките от 500 mg дневната дозата не може да бъде намалена, кларитромицин таблетки с изменено освобождаване са противопоказани при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min. В тази популация пациенти може да се използват всички останали налични форми на лекарствения продукт.
- Едновременното приложение на кларитромицин и някои от следните лекарствени продукти е противопоказно: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин. Тъй като това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и torsades de pointes. (вж. точка 4.5). Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с ерготамин или дихидроерготамин, тъй като това може да доведе до ергот токсичност.
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT-интервал или камерна аритмия, включително torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), ловастатин или симвастатин, поради риск от рабдомиолиза. Лечението с тези вещества трябва да бъде прекратено, по време на лечение с кларитромицин (вж. точка 4.4).
- 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 за употреба

Кларитромицин не трябва да се предписва на бременни жени без предварителна оценка на съотношението полза/риск, особено през първия триместър от бременността (вж. точка 4.6).

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

Кларитромицин се екскретира предимно през черния дроб. Поради това когато на пациенти с нарушена чернодробна функция се изписват антибиотици е необходима предпазливост. Вниманието е необходимо и когато кларитромицин се прилага на пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.



Докладвани са случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекратят лечението и да се консултират с техния лекар при поява на каквито и да е признаци и симптоми за развитие на чернодробно заболяване като анорексия, жълтеница, тъмна урина, пруритус или напрежение в корема.

При употребата на почти всички видове антибиотици, включително и макролиди са били докладвани случаи на псевдомембранозен колит с различни степени на тежест, от лек до животозастрашаващ. Свързаната с *Clostridium difficile* диария (CDAD) е била докладвана при употребата на почти всички антибиотици, включително кларитромицин, като тежестта ѝ може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибиотици нарушава нормалната флора на дебелите черва, което би могло да доведе до разрастване на *C. difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след употребата на антибиотик. Тъй като CDAD може да се развие до два месеца след приложението на антибиотик е необходимо внимателно снемане на медицинска анамнеза. Затова без значение от показанието, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с кларитромицин. Препоръчва се извършване на микробиологично изследване и започване на адекватно лечение. Не трябва да се използват лекарства, потискащи перисталтиката.

При пациенти на терапия с кларитромицин е било докладвано за влошаване на симптомите на миастения гравис.

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

Препоръчва се предпазливост при съпътстващо приложение на кларитромицин с триазолобензодиазепини като триазолам и мидазолам (вж. точка 4.5).

Необходима е предпазливост при едновременно приложение на кларитромицин с други ототоксични лекарства, особено аминогликозиди. По време на такова лечение и след приключването му трябва да се направи изследване на вестибуларната и слуховата функция.

Поради риск за удължаване на QT-интервала, кларитромицин трябва да се прилага предпазливо при пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, хипомагнезиемия, брадикардия ($< 50/\text{min}$) или ако се прилага заедно с други лекарства свързани с удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5). Кларитромицин не трябва да се използва от пациенти с вродено или диагностицирано придобито удължаване на QT интервала или анамнеза за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Пневмония

Поради новопоявилата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, ако кларитромицин се изписва за лечение на придобита в обществото пневмония, важно е да се проведе изследване за чувствителност. При нозокомиални пневмонии кларитромицин трябва да се използва в комбинация с други подходящи антибиотици.

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 може да са резистентни на макролиди. Затова е важно провеждане на изследване за чувствителност. Ако не може да се използват бета-лактамни антибиотици (напр. поради



алергия), други антибиотици като клиндамицин може да са средство на първи избор. Понастоящем се счита, че макролидите имат роля при някои кожни и мекотъканни инфекции като тези предизвикани от *Corynebacterium minutissimum* (еритразма), акне вулгарис и еризипел, както и когато не може да се използва лечение с пеницилин.

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

Кларитромицин трябва да се използва предпазливо при съпътстващо приложение на лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

НМG-CoA редуктазни инхибитори

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3). Както и за останалите макролиди, за кларитромицин е било докладвано, че повишава концентрациите на НМG-CoA редуктазните инхибитори (вж. точка 4.5). При пациенти, които приемат двете лекарства са били получени редки съобщения за рабдомиолиза. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. Редки случаи на рабдомиолиза са били съобщени и при пациенти, които са приемали аторвастатин или розувастатин заедно с кларитромицин. Когато се използват заедно с кларитромицин, аторвастатин или розувастатин трябва да се прилагат в най-ниската възможна доза. Трябва да се обсъди адаптиране на дозата на статините или употребата на статин, който не е зависим от CYP3A4 метаболизма (като флувастатин или правастатин).

Перорални хипогликемизиращи лекарства/инсулин

Едновременната употреба на кларитромицин и перорални антидиабетни лекарства и/или инсулин може да доведе до значителна хипогликемия. Инхибирането на CYP3A ензима от кларитромицин при съпътстващата му употреба с някои хипогликемизиращи лекарства като натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон, може да доведе до хипогликемия. Препоръчва се контролиране на нивото на кръвната захар.

Перорални антикоагуланти

Когато кларитромицин се прилага заедно с варфарин съществува риск от тежки кръвоизливи и значително удължаване на INR и протромбиновото време (вж. точка 4.5). Докато пациентите получават кларитромицин заедно с перорални антикоагуланти се препоръчва редовно контролиране на INR.

Употребата на каквато и да е антимикробна терапия като кларитромицин за лечение на инфекции с *H. Pylori*, може да е причина за селектиране на резистентни микроорганизми.

Продължителната употреба, както и с други антибиотици може да доведе до колонизация с повишен брой нечувствителни бактерии и гъбички. При развитие на суперинфекция трябва да се започне подходяща терапия.

Трябва да се обърне специално внимание на възможността за кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни антибиотици като линкомицин и клиндамицин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на следните лекарства е строго противопоказана, поради потенциал за тежки ефекти на лекарствени взаимодействия

Цизаприд, тимози́д, астемизол и терфенадин

При пациенти, които получават едновременно цизаприд и кларитромицин са били наблюдавани повишени нива на цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни



аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са били наблюдавани при пациенти, които приемат кларитромицин и пимозид (вж. точка 4.3).

Установено е, че макролидите променят метаболизма на терфенадин като повишават нивата на терфенадин, което понякога е било свързано с аритмии като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В едно проучване с 14 здрави доброволци, едновременно приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до повишаване на серумното ниво на киселите метаболити на терфенадин, и удължаване на QT-интервала до 2-3 пъти, което не е довело до никакви клинично проявени ефекти. Сходни са били наблюденията и при едновременно приложение на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетинговите съобщения показват, че едновременно приложение на кларитромицин с ерготамин или дихидроерготамин е било свързано с остра ергот-токсичност, която се характеризира с вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително на централната нервна система. Съпътстващото приложение на кларитромицин и тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства-индуктори на CYP3A (като рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да стимулират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до субтерапевтични нива на кларитромицин, което да е причина за по-слаба ефикасност. Допълнително може би ще е необходимо да се мониторира плазмените нива на индуктора на CYP3A, които може да са повишени вследствие на инхибиране на CYP3A от кларитромицин (вж. освен това информацията за съответния лекарствен продукт, който се прилага). Едновременно приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишаване на серумните нива на рифабутин, понижаване нивото на кларитромицин и повишен риск от поява на увеит.

За следващите лекарства е известно или се подозира, че повлияват циркулационните концентрации на кларитромицин; може да се наложи адаптиране на дозировката на кларитромицин или обсъждане на алтернативно лечение.

Ефавиренц, невивирин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на метаболитната система цитохром P450 като ефавиренц, невивирин, рифампицин, рифабутин и рифапентин може да ускорят метаболизма на кларитромицин и така да понижат плазмените му нива, като същевременно повишават нивото на 14-ОН-кларитромицин метаболит, който също притежава микробиологична активност. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, очакваният терапевтичен ефект може да бъде променен при съпътстващото приложение на кларитромицин с ензимни индуктори.

Флуконазол

Едновременно приложение на 200 mg флуконазол дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно на 21 здрави доброволци, е довело до повишаване на средните минимални концентрации на кларитромицин в стационарно състояние (C_{min}) и площта под кривата (AUC) с 33% и съответно с 18%. Концентрациите на 14-ОН-кларитромицин в стационарно състояние не са били значително променени от съпътстващото приложение на флуконазол. Не е необходимо адаптиране на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване е показало, че съпътстващото приложение на ритонавир 200 mg на всеки осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до повишаване на



инхибиране на метаболизма на кларитромицин. C_{max} на кларитромицин се е повишила с 31%, C_{min} се е повишила със 182%, а AUC със 77% при съпътстващо приложение на ритонавир. Отбелязано е почти пълно инхибиране на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага намаляване на дозата. Все пак, при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се има предвид адаптиране на дозата както следва: за пациенти с CL_{CR} 30 до 60 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%. При съпътстващо приложение на ритонавир не трябва да се използват дози на кларитромицин по-високи от 1 g дневно.

Подобно адаптиране на дозата трябва да се има предвид и при пациенти с намалена бъбречна функция, които приемат ритонавир, когато същият се използва като стимулиращ фармакокинетиката с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. текста по-долу Двустранни лекарствени взаимодействия).

Ефект на кларитромицин върху други лекарствени продукти

CYP3A-базирани взаимодействия

Известно е, че едновременното приложение на кларитромицин инхибира CYP3A и лекарствата, които се метаболизират предимно от този ензим може да са с повишени лекарствени концентрации, което би повишило или удължило и терапевтичните и нежеланите им ефекти. Кларитромицин трябва да се използва предпазливо при пациенти, които на лечение с други лекарства, за които е доказано че са субстрати на CYP3A, особено ако имат тесни граници на безопасност (като карбамазепин) и/или се метаболизират в голяма степен от този ензим.

При пациенти, които получават кларитромицин като съпътстваща терапия, трябва да се обсъди адаптиране на дозата и когато е възможно да се мониторира серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A.

Лекарства и група лекарства, за които е доказано или се подозира, че се метаболизират от един и същ CYP3A изоензим са: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, ерго-алкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (като варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, сиролимус, такролимус, терфенадин, триаололам и винбластин. Лекарства, които взаимодействат по сходен механизъм с други изоензими на цитохром P450 включват фенитоин, теофилин и валпроат.

Антиаритмици

Има получени постмаркетингови съобщения за *torsades de pointes* при съпътстващо приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. При едновременно приложение на кларитромицин с тези лекарства трябва да се мониторира ЕКГ за удължаване на QT-интервала. Серумните нива на хинидин и дизопирамид трябва да се мониторира по време на лечението с кларитромицин.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е бил даван в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни доброволци. Плазмените концентрации на омепразол в присъствието на кларитромицин, в стационарно състояние са се повишили (C_{max} , AUC₀₋₂₄, и $t_{1/2}$ са се повишили съответно с 30%, 89%, и 34%). Средната стойност на pH в стомаха за 24 часа е била 5,2 ако омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5,7 когато е бил прилаган заедно с кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизират поне частично от CYP3A и може да бъде инхибиран при едновременно приложение на кларитромицин.



Едновременното приложение на кларитромицин и силденафил, тадалафил или варденафил би могло да доведе до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. Когато тези лекарства се прилагат заедно с кларитромицин, трябва да се обсъди намаляване на дозата на силденафил, тадалафил или варденафил.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите от клинични проучвания са показали, че е имало умерено, но статистически значимо ($p \leq 0.05$) повишаване на нивата на теофилин или карбамазепин в циркулацията, когато едното от тези лекарства е било прилагано заедно с кларитромицин. Трябва да се обсъди понижаване на дозата.

Толтеродин

Основният метаболизъм на толтеродин е по пътя на 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Все пак при популацията при която е избегнат CYP2D6, е бил открит метаболизъм чрез CYP3A. В тази подгрупа инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Затова при наличие на CYP3A инхибитори като кларитромицин в популация, която е слаб метаболизатор на CYP2D6, трябва да се обсъди намаляване на дозата на толтеродин.

Триазолобензодиазепини (като алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам е прилаган едновременно с таблетки кларитромицин (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам се е повишила 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам и 7 пъти след перорално приложение. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. Ако мидазолам се прилага интравенозно заедно с кларитромицин, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и при необходимост дозата да се адаптира. Същите предпазни мерки са валидни и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. За бензодиазепините, чието елиминиране не зависи от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинично значими взаимодействия с кларитромицин не са вероятни.

При едновременно приложение на кларитромицин и триазолам са били получени постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и състояние на обърканост). Препоръчително е наблюдение на пациентите за повишени фармакологични ефекти по отношение на ЦНС.

Други лекарствени взаимодействия

Колхицин

Колхицин е субстрат на CYP3A и на ефлуксияния транспортен протеин Р-гликопротеин (Pgp). За кларитромицин и останалите макролиди е известно, че инхибират CYP3A и Pgp. Когато кларитромицин и колхицин се прилагат едновременно, инхибирането на Pgp и/или CYP3A може да доведе до повишена експозиция на колхицин. Пациентите трябва да бъдат мониториран за клинични прояви на колхицинова токсичност (вж. точка 4.4).

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксияния транспортен протеин Р-гликопротеин (Pgp). Знае се, че кларитромицин инхибира Pgp. Когато кларитромицин и дигоксин се прилагат едновременно, инхибирането на Pgp от кларитромицин може да доведе до повишена експозиция на дигоксин. При пациенти, които получават кларитромицин и дигоксин са били съобщени повишени серумни концентрации на дигоксин. Някои пациенти са имали клинични прояви, характерни за дигоксинова токсичност, включително потенциално опасни аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно мониториран, когато пациентите са на комбинирано лечение с дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин



Едновременно перорално прилагане на таблетки кларитромицин и зидовудин на възрастни пациенти с HIV, може да доведе до намалени концентрации на зидовудин в стационарно състояние. Тъй като кларитромицин интерферира с абсорбцията на съпътстващо приложение перорален зидовудин, взаимодействието може в голяма степен да бъде избегнато чрез разделно приложение на дозите на кларитромицин и зидовудин, така че да се осигури 4-часов интервал между двете лекарства. Това взаимодействие не се наблюдава при педиатрични пациенти заразени с HIV, които приемат кларитромицин суспензия със зидовудин или дидеоксиинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, ако кларитромицин се прилага като интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействия на CYP3A инхибитори, включително кларитромицин с лекарства, за които не се смята, че се метаболизират от CYP3A (като фенитоин и валпроат). За такива лекарства когато се прилагат заедно с кларитромицин се препоръчва определяне на серумните нива. Има съобщения за повишени серумни нива.

Двустранни лекарствени взаимодействия

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има доказателство за двустранно взаимодействие. Едновременно приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg дневно) е водело до двукратно повишаване експозицията на кларитромицин и 70% намаляване на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, както и до 28% повишаване на AUC на атазанавир. Благодарение на широкия терапевтичен диапазон на кларитромицин, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага понижаване на дозата на кларитромицин. За пациенти с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. За пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали със 75%, като се използва подходяща форма на кларитромицин. Дози кларитромицин по-високи от 1 000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двустранно 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 мониторирани за признаци и симптоми на усилен или удължен фармакологичен ефект.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и е налице доказателство за двустранно лекарствено взаимодействие. Едновременно приложение на кларитромицин (500 mg дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е довело до стойности на AUC и C_{max} за саквинавир в стационарно състояние, които са били 177% и съответно 187% по-високи от тези установени при самостоятелно приложение на саквинавир. AUC и C_{max} на кларитромицин са били приблизително 40% по-високи от тези установени при самостоятелно приложение на кларитромицин. Не се налага адаптиране на дозата когато двете лекарства се прилагат заедно за кратко време в проучваните дози/лекарствени форми. Наблюдения от проучвания за лекарствени взаимодействия при използване на меки желатинови капсули не са представителни за ефектите наблюдавани при използване на саквинавир твърди капсули. Наблюдения от проучвания за лекарствени взаимодействия проведени с монотерапия саквинавир не са представителни за ефектите наблюдавани със саквинавир/ритонавир. Когато саквинавир се прилага заедно с ритонавир, трябва да се има предвид потенциалния ефект на ритонавир върху кларитромицин.



Верапамил

При пациенти, които приемат едновременно верапамил и кларитромицин са били наблюдавани хипотония, брадикардия и лактацидоза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността на кларитромицин по време на бременност и кърмене не е била установена.

Бременност

Като се имат предвид различните (променливи) резултати от проучвания при мишки, плъхове, зайци и маймуни, възможността от нежелани ефекти върху ембрио-феталното развитие не може да бъде изключена. Ето защо не се препоръчва приложение на кларитромицин по време на бременност, без внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Кларитромицин се екскретира в човешкото мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекти на кларитромицин върху способността за шофиране или работа с машини. Възможна поява на замаяност, вертиго, обърканост и дезориентация по време на лечението трябва да се има предвид преди пациентите да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите и чести нежелани реакции свързани с лечението с кларитромицин при възрастни пациенти и в педиатричната популация са коремна болка, диария, гадене, повръщане и промяна на вкуса. Тези нежелани реакции обикновено са леки и съответстват на известния профил на безопасност на макролидните антибиотици (вж. Списък на нежеланите реакции).

Не са били установени съществени различия в честотата на стомашно-чревните нежелани реакции по време на клинични проучвания между пациенти със или без предшестваща микобактериална инфекция.

Списък на нежеланите реакции

Следващият списък показва докладваните по време на клинични проучвания и от постмаркетинговия опит нежелани реакции за кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено освобождаване и таблетки с изменено освобождаване.

Нежеланите реакции, за които се счита че може би са свързани с приложението на кларитромицин са обобщени по честота и системо-органи класове, като се използва 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 реакции получени от постмаркетинговия опит; оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота и сериозност когато може да се направи оценка на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Нечести: Вагинална инфекция



С неизвестна честота: Псевдомембранозен колит, еризипел, еритразма

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения, неутропения⁴, еозинофилия⁴

С неизвестна честота: Агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: Свръхчувствителност

С неизвестна честота: Анафилактични реакции

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия, намален апетит

С неизвестна честота: хипогликемия⁶

Психични нарушения

Чести: Безсъние

Нечести: Тревожност

С неизвестна честота: Психотични нарушения, състояние на обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища

Нарушения на нервната система

Чести: Дисгеузия, главоболие, променен вкус

Нечести: Замаяност, сомнолентност⁷, тремор

С неизвестна честота: Конвулсии, агеузия, парозмия, аномия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж, нарушения на слуха, тинитус

С неизвестна честота: Глухота

Сърдечни нарушения

Нечести: Удължаване на QT-интервала в ЕКГ⁸, сърцебиене

С неизвестна честота: *Torsades de pointes*⁸, камерна тахикардия⁸

Съдови нарушения

С неизвестна честота: Кръвоизлив⁹

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария¹⁰, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка

Нечести: Гастрит, стоматит, глосит, подуване на корема⁴, констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция

С неизвестна честота: Остър панкреатит, промяна в оцветяването на езика и зъбите

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Променени чернодробни функционални тестове

Нечести: Холестаза⁴, хепатит⁴, повишение на ALT, AST, гама-GTP⁴

С неизвестна честота: Чернодробна недостатъчност¹¹, хепатоцелуларна жълтеница

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: Обрив, хипехидроза

Нечести: Пруритус, уртикария

С неизвестна честота: Синдром на Stevens-Johnson⁵, токсична епидермална некролиза⁵, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне



Нарушения на мускуло-скелетната система и костите

С неизвестна честота: Рабдомиолиза¹², миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота: Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Отпадналост⁴, астения, болка в гърдите⁴, втрисане⁴,
неразположение⁴

Изследвания

Нечести: Повишена серумна АФ⁴, повишение на ЛДХ в кръвта⁴

С неизвестна честота: Удължаване на INR⁹, удължено протромбиново време⁹,
необичайно оцветяване на урината

⁴НЛР докладвани само за таблетки с незабавно освобождаване

^{5, 8, 10, 11, 12} вж. "Обобщение на профила на безопасност"

^{6, 7, 9} вж. "Описание на определени нежелани реакции"

Описание на определени нежелани реакции

В много редки случаи е било докладвано за чернодробна недостатъчност с фатален изход и обикновено това е било свързано с тежко подлежащо заболяване и/или съпътстваща терапия (вж. точка 4.4).

Трябва да се обърне специално внимание на диарията, тъй като *Clostridium difficile* асоциираната диария (CDAD) е била докладвана при употребата на почти всички антибиотици, включително кларитромицин и тежестта ѝ може да варира от лека диария до фатално протичащ колит (вж. точка 4.4).

В случай на тежки остри реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, лечението с кларитромицин трябва да се прекрати незабавно и спешно да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.4).

Както и при останалите макролидни антибиотици, удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия и *torsades de pointes* са били докладвани рядко при лечение с кларитромицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Псевдомембранозният колит е бил докладван с почти всички антибиотици, включително кларитромицин, като тежестта му може да варира от леки форми до животозастрашаващи. Поради това е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които получават диария след приложение на антибиотици (вж. точка 4.4).

При някои от съобщенията за рабдомиолиза, кларитромицин е бил прилаган едновременно със статини, фибрати, колихицин или алопуринол (вж. точка 4.3 и 4.4).

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

Има редки съобщения за хипогликемия, някои от които са наблюдавани при пациенти на съпътстващо лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Получени са постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия, особено на КНС (като сомнолентност и състояние на обърканост) при съпътстваща употреба на кларитромицин



и триазолам. Препоръчва се мониториране на пациентите, които са имали фармакологични ефекти от страна на ЦНС (вж. точка 4.5).

Когато кларитромицин се прилага едновременно с варфарин, има риск от поява на сериозна хеморагия и значително удължаване на INR и протромбиновото време. Двата показателя трябва да бъдат често контролирани при пациенти, които получават едновременно кларитромицин и перорални антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.5).

Специални популации

Нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка Други специални популации).

Педиатрична популация

При деца на възраст от 6 месеца до 12 години са били проведени клинични проучвания с кларитромицин педиатрична суспензия. Поради това, деца под 12-годишна възраст трябва да използват кларитромицин педиатрична суспензия. Данните са недостатъчни, за да се препоръча дозов режим за кларитромицин за интравенозно приложение при пациенти на възраст под 18 години.

Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите както при възрастни пациенти.

Други специални популации

Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани пациенти лекувани с по-високи дози кларитромицин, за по-дълги периоди от време по повод микобактериални инфекции, често е било трудно разграничаването на нежеланите реакции вероятно свързани с кларитромицин от основните прояви на заболяването от HIV или интеркурентна инфекция.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при възрастни пациенти лекувани с общи дневни дози от 1 000 mg и 2 000 mg кларитромицин са били: гадене, повръщане, промяна във вкуса, коремна болка, диария, обрив, флатуленция, главоболие, констипация, слухови нарушения, повишение на SGOT и SGPT. Други нежелани реакции с ниска честота са включвали диспнея, безсъние и сухота в устата. Честотата е била сравнима за пациенти лекувани с 1 000 mg и 2 000 mg, но при тези пациенти получавали обща дневна доза от 4 000 mg е била 3-4 пъти по-висока.

При имунокомпрометирани пациенти повишението на лабораторните показатели е наложило анализ на стойностите много над сериозните отклонения (напр. извънредно висока или ниска граница) за определения тест. Въз основа на тези критерии около 2% до 3% от тези пациенти, които са получавали 1 000 mg или 2 000 mg кларитромицин дневно са имали големи отклонения в стойностите на SGOT и SGPT и абнормно нисък брой левкоцити и тромбоцити. По-малък процент пациенти в тези две дозови групи са имали повишени нива на кръвната урея. При пациенти, които са получавали кларитромицин 4 000 mg дневно е била установена малко по-висока честота за всички показатели с изключение на левкоцитите.

4.9 Предозиране

Съобщенията са показали, че може да се очаква перорален прием на големи количества кларитромицин да доведе до стомашно-чревни нарушения. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, погълнал 8 g кларитромицин са наблюдавани последващи прояви на увреден ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.



Нежеланите реакции придружаващи предозирането, трябва да се третират чрез незабавно елиминиране на неабсорбираното количество от лекарството и общи поддържащи мерки. Както при другите макролиди, серумните нива на кларитромицин не се очаква да се повлияят значително от хемодиализа или перитониална диализа.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиинфекциозни лекарствени продукти за системно приложение
ATC код: J01FA 09

Кларитромицин е полусинтетичен дериват на еритромицин А. Той упражнява антибактериалното си действие посредством свързване с 50s рибозомалната субединица на чувствителни бактерии и потиска белтъчния синтез. Той е много мощен срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации (MIC) на кларитромицин като цяло са два пъти по-ниски от MIC на еритромицин.

14-хидрокс метаболитът на кларитромицин има също антимикробна активност. MIC на този метаболит е еднаква или два пъти по-висока от MIC на изходното вещество, с изключение на *H. Influenzae*, при който 14-хидрокс метаболитът е два пъти по-активен в сравнение с изходното вещество.

5.2 Фармакокинетични свойства

Helicobacter pylori се свързва с пептичната язва на дванадесетопръстника и стомаха като този причинител се открива съответно в 95% и 85% от пациентите. Счита се също, че *Helicobacter pylori* е основният причинител на гастрит и язвените рецидиви при тези пациенти.

Кларитромицин е използван при малък брой пациенти в друг дозов режим. Не са изследвани напълно възможните кинетични взаимодействия. Тези дозови режими включват: кларитромицин плюс тинидазол и омепразол; кларитромицин плюс тетрациклин, бисмут субсалицилат и ранитидин; кларитромицин плюс ранитидин самостоятелно.

Клинични проучвания с различни дозови режими за ерадикация на *Helicobacter pylori* са доказали, че ерадикацията на *Helicobacter pylori* предпазва от рецидиви на язва.

Кларитромицин бързо и добре се абсорбира в стомашно-чревния тракт след перорално приложение. Микробиологично активният метаболит 14-хидрокс кларитромицин се получава при чернодробния метаболизъм. Кларитромицин не зависи от приема на храна, тъй като храната не повлиява бионаличността. Храната слабо забавя началото на абсорбцията на кларитромицин и образуването на 14-хидрокс метаболита. Въпреки че фармакокинетиката на кларитромицин не е линейна, steady state се постига в рамките на 2 дни на дозиране. При прием на 250 mg два пъти дневно, 15-20% от лекарството се екскретира непроменено с урината. При прием на 500 mg два пъти дневно, екскрецията с урината е по-висока (около 36%). 14-хидрокс кларитромицин е основният уринен метаболит и представлява 10-15% от дозата. По-голямата част от дозата се елиминира с изпражненията, основно чрез жлъчката. 5-10% от първоначалния лекарствен продукт се възстановява с фецеса.

Когато се приема доза от 500 mg три пъти дневно, плазмената концентрация на кларитромицин се повишава до същата степен както при прием на доза от 500 mg два пъти дневно. Кларитромицин осигурява тъканна концентрация, която е няколко пъти по-висока от плазмената на циркулиращия лекарствен продукт. Повишени нива се откриват в тъканите на възпалените



белия дроб. При терапевтични концентрации кларитромицин се свързва в 80% с плазмените протеини.

Кларитромицин също така пенетрира в лигавицата на стомаха. Нивата на кларитромицин в стомашната лигавица и тъкан са по-високи когато се прилага едновременно с омепразол отколкото самостоятелно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при мишки и плъхове, средната летална доза е по-висока от възможно най-високата доза за приложение (5 g/kg).

В повторни изследвания на дозата е установено, че токсичността е свързана с дозата, продължителността на лечение и вида на животните. Кучетата са по-чувствителни от маймуните и плъховете. По-важните клинични прояви при токсични дози са повръщане, отпадналост, намалена консумация на храна и намалено наддаване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност. При всички видове черният дроб е бил прицелен орган за токсичните дози. Хепатотоксичността може да се диагностицира по ранното повишаване на функционалните чернодробни тестове. Прекъсване на лечението винаги води до нормализиране на резултатите. Сред другите по-малко засегнати органи и тъкани са стомах, тимус и другите лимфоидни тъкани и бъбреците. Само при кучетата в дози близки до терапевтичните се появява набъбване на конюнктивата и сълзене. При много висока доза от 400 mg/kg телесно тегло дневно, някои кучета и маймуни са развили помътняване на роговицата и/или оток.

Изследванията върху раждаемостта и способностите за репродукция при плъхове не са показали отклонения от нормата. Проучванията за тератогенност на кларитромицин при плъхове Wistar (перорално) и Sprague-Dawley (перорално и интервенозно) с бели новозеландски зайци и маймуни от вида Cynomolgous, не са показали никаква тератогенност. По-нататъшни сходни проучвания с плъхове Sprague-Dawley са показали ниска честота на сърдечни аномалии (6%), което се дължи на спонтанна експресия на генни мутации. Две проучвания с мишки са установили наличие на вълча уста с променлива честота (3-30%), а при маймуни е отбелязана загуба на плода, но при категорично токсични дози за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриева кроскармелоза, прежелатинизирано нишесте, микрокристална целулоза, силициев диоксид, повидон, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, талк, хипромелоза, хидроксипропилцелулоза, пропиленгликол, сорбитан моноолеат, титанов диоксид, сорбинова киселина, ванилин, хинолиново жълто Е 104

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Да не се използва след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка, след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

6.4 Специални условия за съхранение



Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери Al фолио, PVC/PVDC фолио: 14, 20 филмирани таблетки от 250 mg в картонена кутия.

Блистери Al фолио, PVC/PVDC фолио: 14, 20 филмирани таблетки от 500 mg в картонена кутия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)

250 mg филмирани таблетки: 20100086
500 mg филмирани таблетки: 20100087

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

10.02.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2011

