

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Светложълти, филмирани таблетки, с овална форма.

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 perfringens*, *Peptococcus pyogenes*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010 0087
Разрешение №	89532 / 24-10-2017
Одобрение №	/



Kaplon500mg-SmPC-20170613

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 рН отколкото при кисело рН.

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 повиши 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)

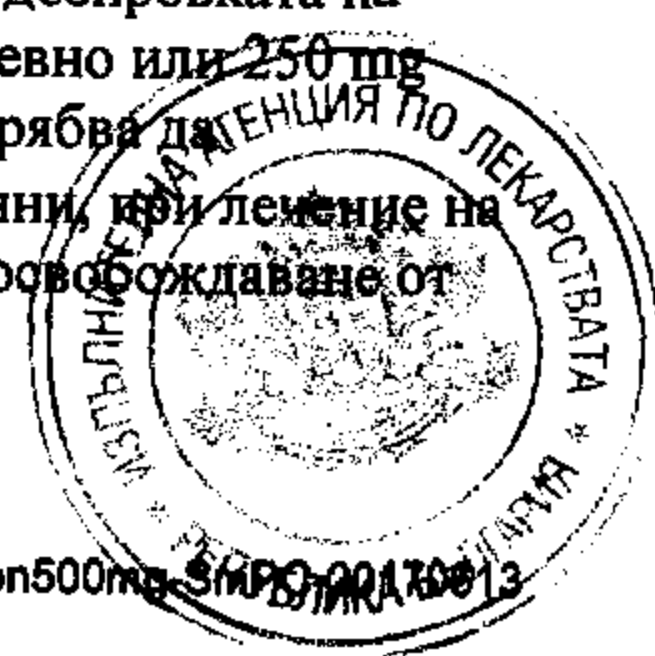
Обичайната доза кларитромицин е 500 mg три пъти дневно в продължение на 14 дни. Кларитромицин трябва да се приема с перорален омепразол 40 mg веднъж дневно. Основното проучване е било проведено с омепразол 40 mg веднъж дневно за период от 28 дни. Придружаващи проучвания са били проведени с омепразол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

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастни пациенти.

Пациенти с бъбречно увреждане

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 при деца на възраст от 6 месеца до 12 години, като е използвана педиатрична суспензия на кларитромицин. Поради това деца под 12-годишна възраст трябва да употребяват кларитромицин педиатрична суспензия (гранули за перорална суспензия). Използване на кларитромицин таблетки не се препоръчва при деца под 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 (педиатрична суспензия като лекарствена форма).

4.3 Противопоказания

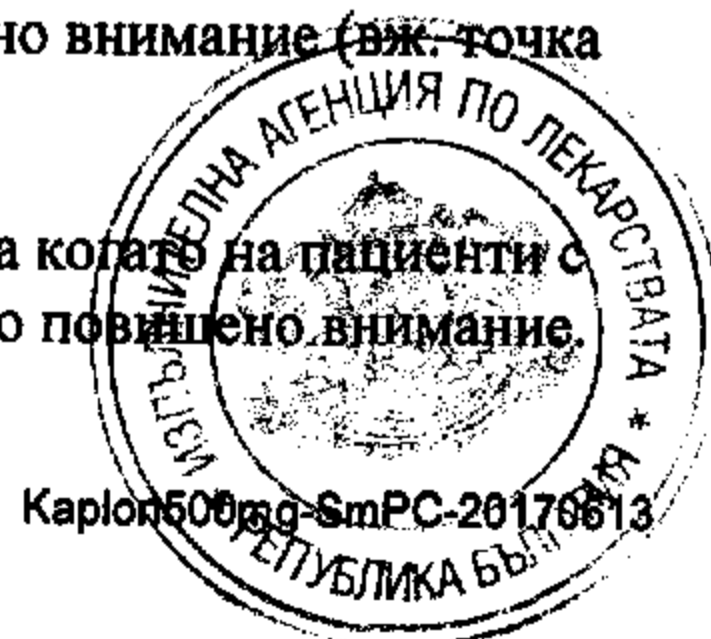
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към кларитромицин, към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тъй като при таблетките от 500 mg дневната дозата не може да бъде понижена, кларитромицин таблетки с изменено освобождаване 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).
- Противопоказано е едновременното приложение кларитромицин с тикагрелор и ранолазин.
- Кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с ерготамин или дихидроерготамин, тъй като това може да доведе до ерготоксичност.
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT интервал (вродено или документирано придобито състояние на 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), които основно се метаболизират чрез CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).
- 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.
- Както и останалите мощни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не трябва да се използва от пациенти, приемащи колхицин.

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 необходимо повишено внимание (вж. точка 4.2).

Кларитромицин се екскретира предимно през черния дроб. Поради това когато на пациенти с нарушена чернодробна функция се изписват антибиотици е необходимо повишено внимание.



Внимание 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 свръхрастеж 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 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). Едновременното приложение на колхицин и кларитромицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

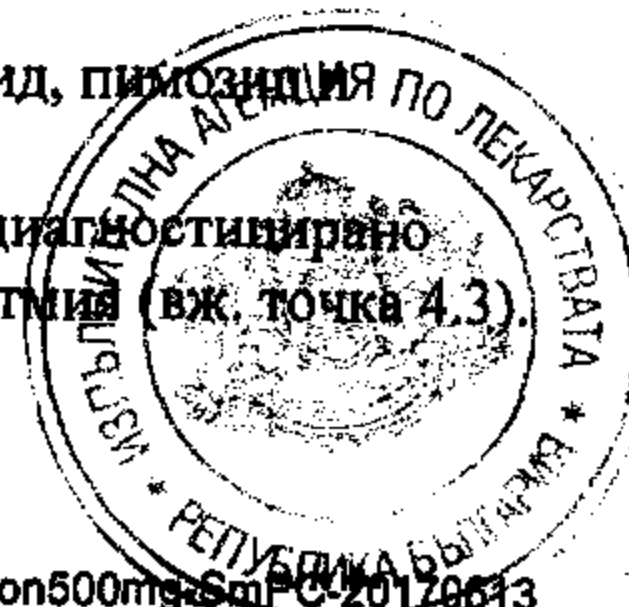
Препоръчва се повишено внимание при съпътстващо приложение на кларитромицин с триазолобензодиазепини като триазолам и мидазолам (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание 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.

Удължаване на QT интервала

Удължена сърдечна реполаризация и QT интервал, които са свързани с риск за развитие на сърдечна аритмия и *torsade de pointes*, са наблюдавани при лечение с макролиди, включително кларитромицин (вж. точка 4.8). Тъй като следните ситуации могат да доведат до увеличен риск от камерни аритмии (включително *torsade de pointes*), кларитромицин трябва да бъде използван с повишено внимание при следните пациенти:

- Пациенти със заболяване на коронарните артерии, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия
- Пациенти с електролитни нарушения като хипомагнезиемия. Кларитромицин не трябва да се дава на пациенти с хипокалемия (вж. точка 4.3).
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарства свързани с удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на кларитромицин с астемизол, цизаприд, пимозидия, терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3).
- 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 тестове 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*, 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 с повишено внимание при съпътстващо приложение на лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3). Внимание е необходимо, когато се предписва кларитромицин с други статини. Съобщава се за рабдомиолиза при пациенти, приемащи кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, се препоръчва да се изпише най-ниската съществуваща доза на статин. Препоръчва се употребата на статин, който не зависи от CYP3A метаболизма (напр. флувастатин)(вж. точка 4.5.).

Перорални хипогликемизиращи лекарства/инсулин

Едновременната употреба на кларитромицин и перорални антидиабетни лекарства (такива като сулфанилурейните лекарствени продукти) и/или инсулин може да доведе до значителна хипогликемия. Препоръчва се внимателно контролиране на нивото на кръвната захар (вж. точка 4.5.).

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, пимозид, астемизол и терфенадин

При пациенти, които получават едновременно цизаприд и кларитромицин са били докладвани 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, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до 2 до 3 пъти повишаване на серумното ниво на киселия метаболит на терфенадин, и до удължаване на QT-интервала, което не е довело до никакви клинично проявени ефекти. Сходни са били наблюденията и при едновременното приложение на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин с ерготамин или дихидроерготамин е било свързано с остра ерготоксичност, 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).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременната употреба на кларитромицин с ловастатин или симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират екстензивно от CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава тяхната плазмена концентрация, което води до увеличаване на рискът от миопатия, включително рабдомиолиза. Получени са съобщения за рабдомиолиза за пациенти, приемащи кларитромицин едновременно с тези статини. Ако лечението с кларитромицин не може да бъде избегнато, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде преустановена по време на курса на лечение.

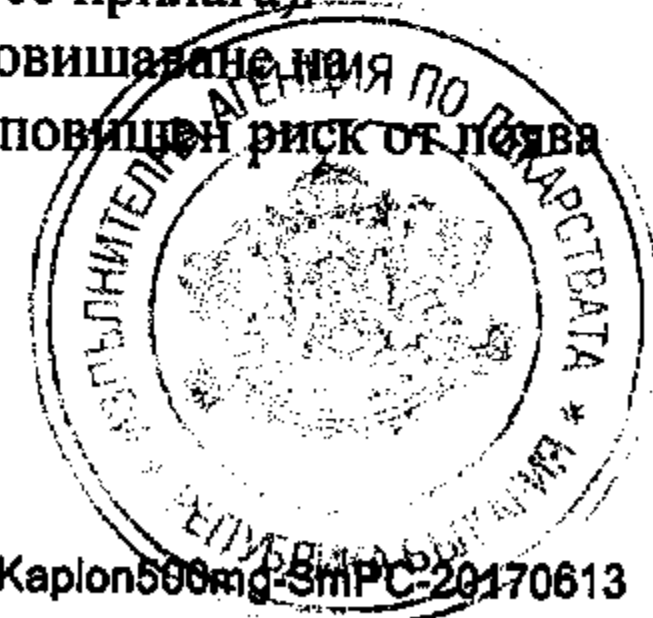
Необходимо е внимание, когато се предписва кларитромицин със статини. В случаите, когато едновременната употреба на кларитромицин и статини не може да се избегне, се препоръчва да се изпише най-ниската съществуваща доза на статин. Препоръчва се употребата на статин, който не зависи от CYP3A метаболизма (напр. флувастатин). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху кларитромицин

Лекарства-индуктори на CYP3A (като рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират 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).

Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишаване на серумните нива на рифабутин, понижаване нивото на кларитромицин и повишен риск от лезия на увеит.



За долуописаните 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, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на метаболитната система цитохром Р450 като ефавиренц, невирапин, 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.

Етравирин

Експозицията на кларитромицин се намалява от етравирин; въпреки това, концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са увеличени. Тъй като 14-ОН-кларитромицин намалява активността спрямо *Mycobacterium avium complex* (MAC), общата активност спрямо този патоген може да бъде засегната; поради това, се препоръчва избор на алтернативна терапия за лечението на MAC.

Флуконазол

Едновременното 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 на 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 подчертано 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

СУР3А-базирани взаимодействия

Едновременното приложение на кларитромицин (инхибитор на СУР3А) и лекарствата, които метаболизират предимно от този ензим може да е свързано с повишени лекарствени концентрации, което би могло да повиши или да удължи и терапевтичните и нежеланите им ефекти. Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които провеждат лечение с други лекарства, за които е доказано, че са субстрати на СУР3А, 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.

Следните 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, ергоалкалоиди, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (например варфарин, вж. точка 4.4), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, но този списък не е пълен. Лекарствата, които взаимодействат по сходен механизъм с други изоензими на цитохром P450 са фенитоин, теофилин и валпроат.

Антиаритмични лекарствени продукти

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.

Има постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид. Поради това, нивата на кръвна захар трябва да се наблюдават по време на едновременното приложение на кларитромицин и дизопирамид.

Перорални хипогликемични вещества/Инсулин

Възможно е провокирането на инхибиране на CYP3A ензима от едновременната употреба на кларитромицин и някои лекарствени продукти като натеглинид и репаглинид. Препоръчва се внимателно наблюдение на нивата на кръвна захар.

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} , AUC_{0-24} , и $t_{1/2}$ са се повишили съответно с 30%, 89% и 34%). Средната стойност на рН 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 метаболизира поне частично от CYP3A и 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 понижаване 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 циркулиращите нива на теофилин или карбамазепин когато едното от тези лекарства е било прилагано заедно с кларитромицин. Трябва да се обсъди понижаване на дозата.

Толтеродин

Основният път на метаболизиране на толтеродин е чрез 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 метаболитатор на CYP2D6, трябва да се обърне внимание за понижаване на дозата на толтеродин.

Триазолобензодиазепини (напр. 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

Аминогликозиди

Препоръчва се внимание по отношение на едновременното приложение на кларитромицин и други ототоксични лекарствени продукти, особено с аминогликозиди (вж. точка 4.4.).

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 (вж. точка 4.3 и 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 мониторираны, докато пациентите са на комбинирано лечение с дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Едновременното 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 заразни с HIV, които приемат кларитромицин суспензия със зидовудин или дидезоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, ако кларитромицин се прилага като интравенозна инфузия.



Фенитоин и валпроат

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействия на СУРЗА инхибитори, включително кларитромицин с лекарства, за които не се смята, че се метаболизират от СУРЗА (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 СУРЗА и има доказателство за двустранно взаимодействие. Едновременното 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.

Калциеви антагонисти

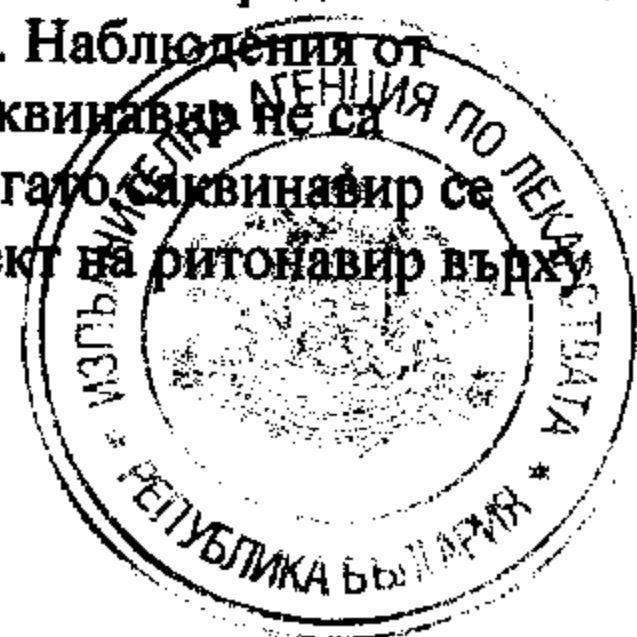
Препоръчва се повишено внимание по отношение на едновременното приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, метаболизирани от СУРЗА4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риска от хипотония. Плазмените концентрации на кларитромицин, както и на блокерите на калциевите канали може да се повишат поради взаимодействието. Наблюдавани са хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на СУРЗА, 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 мониторираны за признаци и симптоми на усилен или удължен фармакологичен ефект.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на СУРЗА 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.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на кларитромицин по време на бременност не е установена. 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

Безопасността на кларитромицин по време на кърмене не е била установена. 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 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. подточка „Табличен списък на нежеланите лекарствени 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.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следващата таблица 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 системно-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 по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност когато може да се направи оценка на тяхната сериозност.

Честота	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Системо-органна класификация				
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидоза,	Псевдомембранозен колит,

Честота Системо-органна класификация	Много чести (≥1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥1/1,000 до < 1/100)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинална инфекция	еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , еозинофилия ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопени я
Нарушения на имунната система ⁵			Анафилактична реакция ¹ , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Безпокойство, нервност ³ ,	Психично нарушение, състояние на обърканост, деперсонализац ия, депресия, дезориентация, халюцинация, необичайни сънища, мания, маниакални реакции ¹
Нарушения на нервната система		Дизгеузия, главоболие, нарушение на вкуса	Загуба на съзнание ¹ , дискинезия ¹ , замаяност, безсъние ⁶ , тремор	Конвулсия, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушение на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест ¹ , атриална фибрилация ¹ , удължен QT интервал на електрокардиограмата ⁷ , екстрасистоли ¹ , палпитации	Torsade de pointes ⁷ , вентрикуларна тахикардия ⁷ , камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация ¹		Хеморагия ⁸
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , епистаксис ² , Белодробна емболия ¹	
Стомашно-чревни нарушения		Диария ⁹ , повръщане, диспепсия, гадене, стомашна болка	Езофагит ¹ , гастроинтестинален рефлукс ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глотит, абдоминална	Остър панкреатит, промяна в цвета на сълзката промяна в цвета



Честота Системо-органна класификация	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			дистензия ⁴ , запек, сухота в устата, еруктация, флатуленция	на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Променени чернодробни функционални изследвания	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , увеличена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама- глутамилтрансфераза ⁴	Чернодробна недостатъчност ¹⁰ , хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , пруритус, уртикария, макуло-папулозен обрив ³	Синдром на Stevens-Johnson ⁵ , токсична епидермална некролиза ⁵ , лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми ³ , мускулно-скелетна скованост ¹ , миалгия ²	Рабдомиолиза ^{2, 11} , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта ¹ , повишена урея в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на прилагане ¹	Болка на мястото на прилагане ¹ , възпаление на мястото на прилагане ¹	Слабост ⁴ , пирексия ³ , астения, гръдна болка ⁴ , втрисане ⁴ , умора ⁴	
Изследвания			Абнормени нива на албумин, глобулин ¹ , повишена алкална фосфатаза в кръвта ⁴ , повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта ⁴	Повишаване на INR ⁸ , удължено протромбиново ⁸ време, необичайно оцветяване на урината

¹ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за прах за инжекционен разтвор

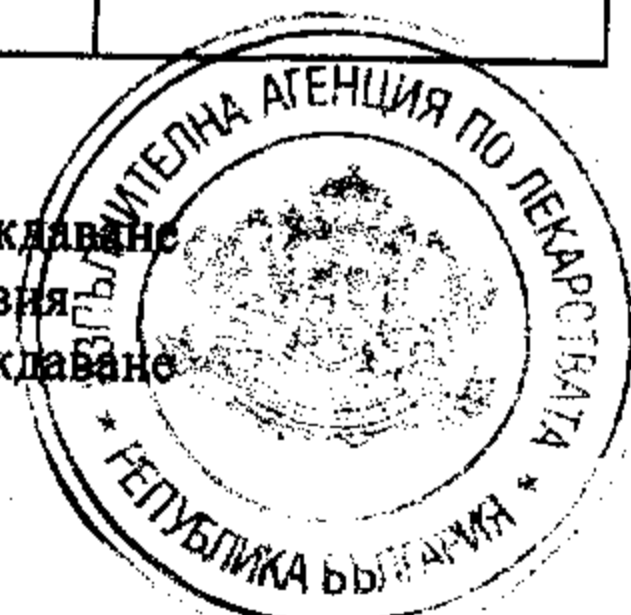
² Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за таблетки с удължено освобождаване

³ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за гранули за перорална суспензия

⁴ Нежелани лекарствени реакции, докладвани само за таблетки с незабавно освобождаване

^{5, 7, 9, 10} Вижте подточка „Обобщение на профила на безопасност“

^{6, 8, 11} Вижте подточка „Описание на определени нежелани лекарствени реакции“



Описание на определени нежелани реакции

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

Получени са постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (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).

Съществуват редки съобщения за кларитромицин таблетки с удължено освобождаване в изпражненията, повечето от които се появяват при пациенти с анатомични (включително илеостомия или колостомия) или функционални гастроинтестинални нарушения със скъсено време за гастроинтестинален пасаж. В много случаи, остатъците от таблетката се появяват при диария. Препоръчително е, при пациенти, при които се появяват остатъци от таблетка в изпражненията и няма подобрение на тяхното състояние, да преминат към друга лекарствена форма на кларитромицин (напр. суспензия) или друг антибиотик.

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.

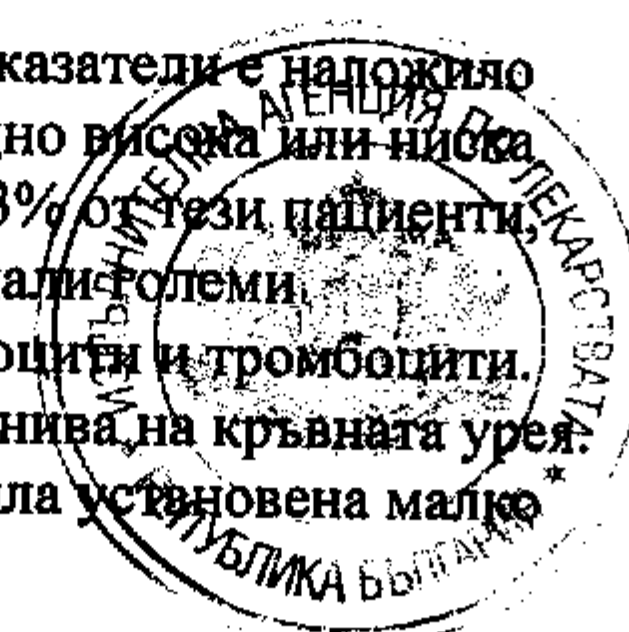
Други специални популации

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 диспнея, безсъние и сухота в устата. Честотата е 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 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.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съобщенията са показали, че може да се очаква пероралният 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
АТС код: J01FA 09

Механизъм на действие:

Кларитромицин проявява антибактериалното си действие чрез свързване с 50S рибозомната субединица на чувствителните бактерии и потиска синтеза на протеини. Неговият ефект е предимно бактериостатичен. Кларитромицин е полусинтетичен макролид с 14-атомен лактонен пръстен. Той упражнява антибактериалното си действие посредством свързване с 50s рибозомалната субединица на чувствителни бактерии и потиска белтъчния синтез. Неговият ефект е предимно бактериостатичен.

14-хидрокси 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-хидрокси метаболитът е два пъти по-активен в сравнение с изходното вещество.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Ефектът на кларитромицин зависи главно от времевата продължителност, в рамките на която плазмената концентрация на активното вещество е над минималната потискаща концентрация (MIC) на патогена.

Механизъм на резистентност

Резистентността срещу кларитромицин може да се базира на следните механизми:

- Резистентността може да бъде причинена от увеличаване на броя на ефлуксните помпи в цитоплазмената мембрана. Засегнати са само макролиди с 14- и 15-атомен пръстен (т.н. М-фенотип).
- Промяна на мишената: афинитетът към рибозомните места на свързване намалява чрез метилиране на 23S rRNA, причина за резистентност към макролиди (M), ликозамиди (L) и стрептограмини от В-групата (S_B) (т. нар. MLS_B-фенотип).
- Ефлуксните помпи могат активно да пренасят кларитромицин извън клетката.

- Ензимната инактивация на макролиди е от малък клиничен интерес.

При М-фенотипа съществува пълна кръстосана резистентност между кларитромицин, азитромицин, еритромицин и рокситромицин. MLSB-фенотипът показва допълнителна кръстосана резистентност с клиндамицин и стрептограмин В. При макролидът с 16-атомен пръстен спирамицин се наблюдава частична кръстосана резистентност.

Гранични стойности

Тестването на кларитромицин е извършено с помощта на серия с обикновено разреждане. Определени са следните минимални инхибиторни концентрации за чувствителни и резистентни патогени.

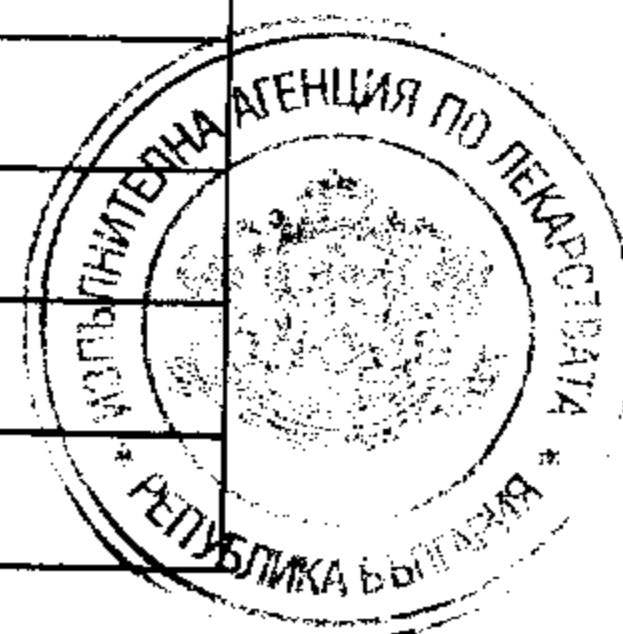
Гранични стойности на EUCAST (Европейския комитет за тестване на чувствителност към антимикробни вещества)

патогени	чувствителни	резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (групи А, В, С, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Чувствителност

Честотата на резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, поради което е желателно наличието на локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Настоящата информация предоставя единствено адекватни указания относно вероятностите микроорганизмите да са чувствителни или не към кларитромицин.

Често срещани чувствителни видове
<i>Аеробни грам-положителни микроорганизми</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Други микроорганизми</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Mycobacterium chelonae</i> ^o



<i>Mycobacterium intrazellulare</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствителни към метицилин)
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствителни към метицилин) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Вродено резистентни организми
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

^o Няма налични актуални данни към публикуването на таблиците. Основната литература, стандартната научна литература и терапевтичните препоръки предполагат чувствителност.

^s Вродената чувствителност на повечето изолати показва средно висока резистентност.

⁺ Поне един регион показва нива на резистентност, по-високи от 50%.

¹ В определени проучвания нивата на резистентност са $\geq 10\%$.

² Нивото на резистентност при предварително лекувани пациенти е $\geq 10\%$.

5.2 Фармакокинетични свойства

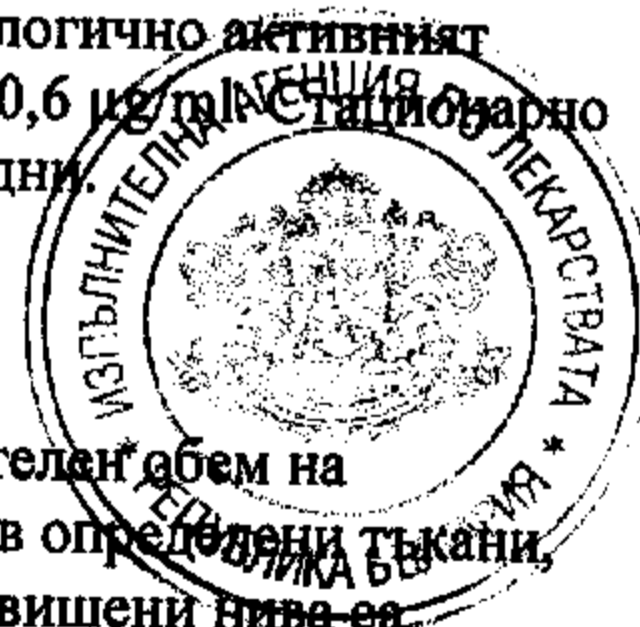
Абсорбция:

Кларитромицин бързо и добре се абсорбира в стомашно-чревния тракт - предимно в йеконума - но претърпява екстензивно метаболизиране при първо преминаване след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на таблетка кларитромицин от 250 mg е приблизително 50%. Храната слабо забавя абсорбцията на кларитромицин, но не оказва ефект върху степента на бионаличност. Следователно, таблетките кларитромицин могат да се приемат независимо от храненията. Поради своята химическа структура (6-О-метилеритромицин) кларитромицин е силно устойчив на разграждане от стомашната киселина. Максимални плазмени концентрации от 2 $\mu\text{g/ml}$ кларитромицин са наблюдавани при възрастни след перорално приложение на 250 mg два пъти дневно. След приложение на 500 mg кларитромицин два пъти дневно максималната плазмена концентрация е 2,8 $\mu\text{g/ml}$.

След приложение на 250 mg кларитромицин два пъти дневно, микробиологично активният 14-хидрокси метаболит достига максимални плазмени концентрации от 0,6 $\mu\text{g/ml}$. Стабилно състояние се достига в рамките на приложение с продължителност от 2 дни.

Разпределение:

Кларитромицин прониква добре в различни компартименти, с приблизителен обем на разпределение от 200-400 l. Кларитромицин демонстрира концентрации в определени тъкани, няколко пъти по-високи от нивата на лекарство в кръвообращението. Повишени нива са



открити в сливиците и белодробната тъкан. Кларитромицин прониква и през стомашната лигавица.

В терапевтични нива свързването на кларитромицин с плазмените протеини е приблизително 80%.

Биотрансформация и елиминиране:

Кларитромицин се метаболизира бързо и екстензивно в черния дроб. Метаболизмът включва основно N-деалкилиране, окисление и стереоспецифичното хидроксилиране на позиция C 14.

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна поради насищане на чернодробния метаболизъм при високи дози. Времето на полуживот се увеличава от 2-4 часа след приложение на кларитромицин от 250 mg два пъти дневно до 5 часа след приложение на кларитромицин от 500 mg два пъти дневно. Полуживотът на активния 14-хидрокси метаболит варира между 5 и 6 часа.

След перорално приложение на радиоактивен кларитромицин 70-80% от радиоактивността се открива в изпражненията. Приблизително 20-30% от кларитромицин се установява като непроменено активно вещество в урината. Този процент нараства с повишаване на дозата. Бъбречната недостатъчност повишава нивата на кларитромицин в плазмата, ако дозата не се понижи.

Общият плазмен клирънс се оценява на приблизително 700 ml/min, при бъбречен клирънс от приблизително 170 ml/min.

Специални популации

Бъбречно увреждане: понижената бъбречна функция води до повишаване на плазмените концентрации на кларитромицин и нивата на активния метаболит в плазмата.

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 изследвания. 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), белги новозеландски зайци и маймуни от вида *Cynomolgus*, 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

Таблетно ядро:

Кроскармелоза натрий
Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Повидон К 30
Магнезиев стеарат,
Талк

Филмово покритие

Хипромелоза,
Хидроксипропилцелулоза
Пропиленгликол
Сорбитанов моноолеат
Титанов диоксид (E171)
Ванилин
Хинолиново жълто (E 104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Няма

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al и PVC/PVDC фолио: по 14 и 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. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20100087



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

Дата на първо разрешаване: 10.02.2010 г.

Дата на последно подновяване: 06.07.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

