

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекоклар 250 mg филмирани таблетки  
Lekoklar 250 mg film-coated tablets

Лекоклар 500 mg филмирани таблетки  
Lekoklar 500 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110648/49
Разрешение №	161/ММЕР-55348-49
Одобрение №	21.07.2021

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,13 mmol (3,06 mg) натрий.

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

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,27 mmol (6,12 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

#### *250 mg филмирани таблетки*

Тъмножълта, филмирана таблетка с форма на капсула (15,6 x 7,9 mm).

#### *500 mg филмирани таблетки*

Светложълта, филмирана таблетка с овална форма (18,8 x 8,8 mm).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лекоклар се прилага при възрастни и юноши над 12 години за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни към кларитромицин бактерии (вж. точки 4.4 и 5.1).

- бактериален фарингит
- остър бактериален синусит
- остра бактериална екзацербация на хроничен бронхит
- лека до умерена форма на придобита в обществото пневмония
- леки до умерени форми на кожни инфекции и инфекции на меките тъкани, например фоликулит, целулит и еризипел.



Лекоклар може да се използва също в подходящи комбинации в антибактериални терапевтични схеми и с подходящо средство за лечение на язви за ерадикация на *H. pylori* при пациенти с язва, свързана с *H. pylori* (вж. точка 4.2).

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за подходящата употреба на антибактериални средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата на кларитромицин зависи от клиничното състояние на пациента и винаги трябва да бъде определена от лекуващия лекар.

*Възрастни и юноши (над 12 години):*

- Обичайна доза: Обичайната доза е 250 mg два пъти дневно.
- Лечение с високи дози (тежки инфекции): Обичайната доза може да бъде повишена на 500 mg два пъти дневно в случай на тежка инфекция.

*Деца под 12 години:*

Таблетките кларитромицин не са подходящи за деца под 12-годишна възраст, чието тегло е по-малко от 30 kg. За тези пациенти се предлагат други лекарствени форми (напр. суспензия). Провеждани са клинични изпитвания с приложение на суспензия кларитромицин за педиатрична употреба при деца на възраст между 6 месеца и 12 години.

При деца с тегло над 30 kg може да се прилага дозата за възрастни и юноши.

*Старческа възраст:*

Както при възрастни пациенти.

*Премахване на Helicobacter pylori при възрастни пациенти:*

При пациенти с гастродуоденална язва, причинена от инфекция с *H. pylori*, кларитромицин може да се използва в доза от 500 mg два пъти дневно по време на терапията за ерадикация, заедно с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg два пъти дневно.

*Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция:*

При пациенти с бъбречно нарушение с креатининов клирънс под 30 mL/min, дозата кларитромицин трябва да се намали наполовина, т.е. на 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. Лечението при тези пациенти трябва да продължи не повече от 14 дни.

*Пациенти с нарушена чернодробна функция:*

Кларитромицин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Продължителност на лечението:*

Продължителността на лечението с кларитромицин зависи от клиничното състояние на пациента. Във всички случаи продължителността на лечението трябва да се определя от лекуващия лекар.

- Обичайната продължителност на лечението е между 6 и 14 дни.



- Лечението трябва да продължи поне 2 дни след отшумяване на симптомите.
- В случай на бета-хемолитични стрептококови инфекции лечението трябва да продължи поне 10 дни, за да се избегнат усложнения като ревматична треска и гломерулонефрит.
- Комбинираното лечение за премахване на инфекция с *H. pylori*, например кларитромицин 500 mg (две таблетки от 250 mg или една таблетка от 500 mg) два пъти дневно в комбинация с амоксицилин 1000 mg два пъти дневно и омепразол 20 mg два пъти дневно, трябва да продължи 7 дни.

*Начин на приложение:*

Кларитромицин може да се прилага независимо от времето на прием на храна (вж. точка 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Кларитромицин е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество, макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказано е едновременното приложение на кларитромицин и някое от следните лекарства: астемизол, цизаприд, домперидон, примозид и терфенадин, тъй като може да предизвика удължаване на QT-интервала и сърдечна аритмия, в т.ч. камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsade de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5).

Противопоказано е едновременното приложение с тикагрелор или ранолазин.

Едновременното приложение на кларитромицин и ерго алкалоиди (напр. ерготамин или дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като може да предизвика ерготаминова токсичност (вж. точка 4.5).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължаване на QT-интервала (вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала) или камерна аритмия, в т.ч. *torsade de pointes* (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не трябва да се прилага заедно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици), които се метаболизират екстензивно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от развитие на миопатия, в т.ч. рабдомиолиза (вж. точка 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с електролитни нарушения (хипокалиемия или хипомагнезиемия, поради риск от удължаване на QT интервала).

Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, страдащи от тежка чернодробна недостатъчност и увредена бъбречна функция.

Както другите мощни инхибитори на CYP3A4, кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, приемащи колхицин.

Съвместното приложение на кларитромицин и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Лекарите трябва да предписват кларитромицин на бременни жени само след внимателна, предварителна преценка на ползите спрямо рисковете, най-вече през първия триместър от бременността (вж. точка 4.6).

Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Кларитромицин се метаболизира основно през черния дроб. Поради това при пациенти с нарушена чернодробна функция, антибиотикът трябва да се прилага с повишено внимание. Повишено внимание е необходимо също при приложение на кларитромицин при пациенти с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция.

При приложение на кларитромицин са били докладвани чернодробна дисфункция, включително повишени чернодробни ензими, и хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатит, с или без жълтеница. Тази чернодробна дисфункция може да бъде тежка и обикновено е обратима.

Съобщени са случаи на фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Възможно е някои от тези пациенти да са имали съществуващо чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат съветвани да спират лечението и да потърсят лекаря си при появата на признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезненост в корема.

Съобщавани са случаи на псевдомембранозен колит при прием на почти всички антибактериални средства, в т.ч. макролиди, чиято степен на тежест варира от умерена до живота-застрашаваща. Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD), са съобщавани при употребата на почти всички антибактериални средства, в т.ч. кларитромицин, като степента на тежест варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, което може да предизвика прекомерно повишаване броя на *C. difficile*. Възможността за CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след употреба на антибиотик. Необходимо е внимателно сваляне на анамнеза, тъй като има съобщения за развитие на CDAD в рамките на два месеца след приема на антибактериалното лекарство. По тази причина трябва да се прецени необходимостта от спиране на лечението с кларитромицин, независимо от показанието. Следва да се направят микробиологични изследвания и да се предприеме подходящо лечение. Трябва да се избягват лекарства, потискащи перисталтиката.

Има съобщения от постмаркетинговия период за токсичност, свързана с колхицин, при едновременна употреба на кларитромицин и колхицин, по-специално при пациенти в напреднала възраст, като някои от тези случаи са възникнали при пациенти с бъбречна недостатъчност. При някои от тези пациенти има съобщения за фатален изход (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на кларитромицин и колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кларитромицин и триазолобензодиазепини, напр. триазолам и интравенозен или орален мидазолам, трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Препоръчва се кларитромицин да се прилага с повишено внимание заедно с други ототоксични лекарства, по-специално аминогликозиди. По време на лечението и след него трябва да бъдат проследявани вестибуларната и слуховата функция.

#### Сърдечносъдови събития

При лечение с макролиди, включително кларитромицин, са били наблюдавани удължени сърдечна реполяризация и QT интервал, водещи до риск от развитие на сърдечна аритмия и *torsade de pointes* (вж. точка 4.8). Поради тази причина, тъй като следните ситуации могат да



довеждат до повишен риск от камерни аритмии (в това число и *torsade de pointes*), кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при следните пациенти:

- Пациенти с коронарна артериална болест, тежка сърдечна недостатъчност, нарушения на проводимостта или клинично значима брадикардия,
- Пациенти с електролитни нарушения. Кларитромицин не трябва да се използва при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.3).
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, свързани с удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).
- Едновременното приложение на кларитромицин с астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3)
- Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала или с анамнеза за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последици при прилагане на макролиди, са показали различни резултати. Някои неинтервенционални проучвания са идентифицирали рядък краткосрочен риск от аритмия, инфаркт на миокарда и сърдечносъдова смъртност, свързана с макролиди, включително кларитромицин. Вземането предвид на тези находки трябва да се балансира с ползите от лечението при предписване на кларитромицин.

**Пневмония:** Предвид нарастващата резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди, от голямо значение е провеждането на тестове за чувствителност при предписване на кларитромицин за лечение на придобита в обществото пневмония. В случай на пневмония, придобита в болнична обстановка, кларитромицин трябва да се прилага в комбинация с допълнителни подходящи антибиотици.

**Леки до средно тежки инфекции на кожата и меките тъкани:** Тези инфекции най-често са предизвиквани от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата вида бактерии могат да бъдат резистентни към макролиди. Поради това е важно да се проведе тест за чувствителност. В случай че бета-лактамни антибиотици не могат да се използват (напр. поради алергия), други антибиотици, като клиндамицин, могат да бъдат лекарството на първи избор. Понастоящем се счита, че макролидите играят роля само при някои инфекции на кожата и меките тъкани, напр. инфекциите, причинени от *Corynebacterium minutissimum*, обикновено акне и еризипел, както и в случаи, когато не може да се използва пеницилин.

В случай на тежки остри реакции на свръхчувствителност, като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), терапията с кларитромицин трябва незабавно да бъде спряна и трябва спешно да се предприеме подходящо лечение.

Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарства, индуциращи цитохром CYP3A4 ензима (вж. точка 4.5).

**Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици):** Противопоказано е едновременното приложение на кларитромицин и ловастатин или симвастатин (вж. точка 4.3). Предписването на кларитромицин заедно с други статини трябва да се прави с повишено внимание. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. Когато не може да се избегне едновременното приложение на кларитромицин и статини, препоръчва предписване на най-ниската разрешена за употреба доза от статина. Може да се



обмисли употреба на статин, който не зависи от метаболизма на СУР3А4 (напр. флувастатин) (вж. точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекарства/инсулин: Едновременното приложение на кларитромицин и перорални хипогликемични лекарства (напр. сулфанилуреини продукти) и/или инсулин може да предизвика значителна хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Перорални антикоагуланти: Съществува риск от сериозен кръвоизлив и значително повишаване на Международното нормализирано съотношение (INR) и протромбиновото време при едновременно приложение на кларитромицин с варфарин (вж. точка 4.5). Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.5). Необходимо е често мониториране на INR и протромбиновото време, докато пациентите приемат заедно кларитромицин и перорални антикоагуланти.

Употребата на антибактериално средство, напр. кларитромицин, за лечение на инфекция с *H. pylori* може да селектира резистентни към лекарството организми.

Продължителната употреба, както при другите антибиотици, може да доведе до колонизиране с повишен брой нечувствителни бактерии и гъбички. В случай на суперинфекции следва да се предприеме съответното лечение.

Трябва също да се има предвид възможната кръстосана резистентност между кларитромицин и други макролидни лекарства, както и линкомицин и клиндамицин.

Лекоклар съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

**Употребата на посочените по-долу лекарства е строго противопоказана поради риск от проява на тежко лекарствено взаимодействие:**

##### Астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин

При пациенти, приемащи едновременно цизаприд и кларитромицин, има съобщения за повишени нива на цизаприд. Това може да предизвика удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, в т.ч. камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и пимозид. (вж. точка 4.3).

Има съобщения, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, което води до повишени нива на терфенадин и в някои случаи е било свързано със сърдечни аритмии, като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В едно проучване, проведено с 14 здрави доброволци, едновременното приложение на кларитромицин и терфенадин е довело до 2-3 пъти увеличение на нивото на кисел метаболит от терфенадин в серума и до удължен QT-интервал, което не е предизвикало никакъв забележим клиничен ефект. Подобни ефекти са наблюдавани при едновременното приложение на кларитромицин с астемизол и други макролиди.

##### Ерготамин/дихидроерготамин

Съобщения от постмаркетинговия период показват, че едновременното приложение на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготаминова токсичност, която се характеризира с вазоспазми и исхемия на крайниците и други тъкани.



включително и централната нервна система. Противопоказана е едновременната употреба на кларитромицин и тези лекарствени продукти (вж. точка 4.3).

#### Перорален мидазолам

Когато мидазолам е бил назначаван едновременно с таблетки кларитромицин (500 mg два пъти дневно), частта под кривата (AUC) на мидазолам е била увеличена 7 пъти след перорално приложениена мидазолам. Едновременното приложение на перорален мидазолам и кларитромицин е противопоказно (вж. точка 4.3).

#### Инхибитори на HMG –CoA редуктазата (статици)

Противопоказана е едновременната употреба на кларитромицин и ловастатин или симвастатин (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират екстензивно от CYP3A4 и едновременното лечение с кларитромицин повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от развитие на миопатия, в т.ч. рабдомиолиза. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и тези статини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия. Ако не може да се избегне лечението с кларитромицин, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекъсната по време на курса на лечение.

Предписването на кларитромицин заедно със статини трябва да се прави с повишено внимание. Когато не може да се избегне едновременното приложение на кларитромицин и статини се препоръчва предписване на най-ниската разрешена доза от статина. Може да се обмисли употреба на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A4 (напр. флувастатин). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миопатия.

Едновременното приложение на кларитромицин с ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишени трансминази (вж. точка 4.3).

#### **Ефекти на други лекарствени продукти върху Лекоклар**

Лекарствата, които индуцират CYP3A (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да индуцират метаболизма на кларитромицин. Това може да доведе до понижени на кларитромицин под терапевтичното ниво и оттам до намалена ефикасност. Освен това, може да е необходимо мониториране на нивата на индуктора на CYP3A в плазмата, които могат да бъдат повишени поради потискането на CYP3A от страна на кларитромицин (вж. също информацията за съответния приложен инхибитор на CYP3A4). Едновременното приложение на рифабутин и кларитромицин води до повишение на нивото на рифабутин и понижени на нивото на кларитромицин в серума, както и повишение на риска за развитие на увеит.

За следните активни вещества е известно или се предполага, че влияят на концентрацията на кларитромицин, в кръвообращението. Може да се наложи корекция на дозата на кларитромицин или обмисляне на възможността за друго лечение.

#### Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Силните индуктори на метаболитната система цитохром P450 като ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да ускорят метаболизма на кларитромицин и по този начин да намалят плазмените му нива, като същевременно увеличават тези на 14-ОН-кларитромицин, метаболит, който е също микробиологично активен. Тъй като микробиологичната активност на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, очакваният терапевтичен ефект може да бъде влошен при едновременно приложение на кларитромицин и ензимни индуктори.

#### Етравирин

Експозицията на кларитромицин се понижава от етравирин. Концентрацията на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин обаче се повишава. Тъй като 14-ОН-кларитромицин и



понижено действие срещу *Mycobacterium avium complex* (MAC), може да се промени общото действие срещу този патоген. Поради това трябва да се обмислят алтернативи на кларитромицин за лечение на MAC.

#### Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци води до увеличаване на средното равновесно състояние на кларитромицин ( $C_{min}$ ) и площта под кривата (AUC) със съответно 33% и 18%. Стационарните равновесни концентрации на 14-ОН-кларитромицин не са били значително повлияни от едновременно приложение с флуконазол. Не се налага корекция на дозата на кларитромицин.

#### Ритонавир

Едно фармакокинетично проучване е показало, че едновременното приложение на ритонавир 200 mg на всеки осем часа и кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до излявено потискане на метаболизма на кларитромицин.  $C_{max}$  на кларитромицин се е повишила с 31%,  $C_{min}$  се е повишила с 182%, а AUC – със 77% при едновременно приложение с ритонавир. Установено е по същество пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец за кларитромицин, не би трябвало да е необходимо намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане обаче трябва да се имат предвид следните корекции на дозата: При пациенти с креатининов клирънс ( $CL_{CR}$ ) 30 до 60 ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с  $CL_{CR} < 30$  ml/min дозата кларитромицин трябва да бъде понижена с 75%. Дози кларитромицин над 1 mg дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир.

Подобно коригиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция, когато ритонавир се използва като средство за подобряване на фармакокинетиката заедно с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вж. точка „Двупосочни лекарствени взаимодействия“ по-долу).

#### **Ефекти на Лекоклар върху други лекарствени продукти**

##### Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на кларитромицин, за който е известно, че потиска CYP3A, и лекарства, които се метаболизират основно с помощта на CYP3A, може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи терапевтичния ефект и нежеланите реакции на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Употребата на кларитромицин е противопоказана при пациенти, приемащи CYP3A субстрати астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин поради риск от удължаване на QT интервала и сърдечна аритмия, включително вентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибрилация и *torsades de pointes* (вижте точки 4.3 и 4.4). Употребата на кларитромицин е също противопоказана с ерго алкалоиди, перорален мидазолам, НМГ CoA редуказни инхибитори, метаболизирани основно от CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолазин (вижте точка 4.3).

Кларитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат лечение с други лекарства, за които е известно, че са субстрати на ензима CYP3A, особено ако те имат тесни граници на безопасност (напр. карбамазепин) и/или се метаболизират екстензивно от този ензим.

Може да обмисли промяна на дозата и, при възможност, редовно наблюдение на серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират предимно от CYP3A при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин.

Лекарства или класове, за които е известно или се подозира, че се метаболизират от същите CYP3A изоензими включват (но изброяването не е изчерпателно): алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан,





апиксабан), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин. Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от системата цитохром P450 са фенитоин, теофилин и валпроат.

#### Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)

Директно действащият перорален антикоагулант дабигатран е субстрат за ефлуксия транспортър P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-гр. Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с тези средства, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.4).

#### Антиаритмици

Има съобщения от постмаркетинговия период за *torsades de pointes* при едновременно приложение на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. По време на едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарства е необходимо мониториране на електрокардиограмите за удължаване на QT интервала. Необходимо е проследяване на нивата на хинидин и дизопирамид в серума по време на лечението с кларитромицин.

През постмаркетинговия период са съобщавани случаи на хипогликемия при едновременно приложение на кларитромицин и дизопирамид. Поради това е необходимо проследяване на нивата на кръвна захар по време на едновременното лечение с кларитромицин и дизопирамид.

#### Перорални хипогликемични лекарства/ Инсулин

При употреба на определени хипогликемични лекарства, като натеглинид и репаглинид, може да се получи потискане на CYP3A ензима от страна на кларитромицин и едновременното им приложение може да причини хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на кръвната захар.

#### Омепразол

Кларитромицин (500 mg на всеки 8 часа) е прилаган в комбинация с омепразол (40 mg дневно) на здрави възрастни лица. Равновесните плазмени концентрации на омепразол се увеличават ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-24</sub>, и  $t_{1/2}$  се увеличават със съответно 30%, 89% и 34%), при едновременно приложение на кларитромицин. Средната 24-часова стойност на стомашното рН е била 5,2 при самостоятелен прием на омепразол и 5,7 при едновременно приложение на омепразол и кларитромицин.

#### Силденафил, тадалафил и варденафил

Всеки един от тези фосфодиестеразни инхибитори се метаболизира поне отчасти от CYP3A, като CYP3A може да бъде инхибиран при едновременното приложение на кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил и варденафил, обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразни инхибитор. При едновременно приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с кларитромицин трябва да се обмисли възможността за понижаване на дозата на първите.

#### Теофилин, карбамазепин

Резултати от клинични проучвания показват, че съществува умерено, но статистически значимо ( $p \leq 0.05$ ) повишаване нивата на циркулиращия теофилин или карбамазепин, когато едно от тези лекарства се прилага едновременно с перорално прилаган кларитромицин. Може да е необходимо понижаване на дозата.

#### Толтеродин

Метаболизмът на толтеродин се осъществява предимно с помощта на 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при групата пациенти с недостиг на CYP2D6, метаболизмът се извършва с помощта на CYP3A. При тази група инхибирането на CYP3A до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Може да е необходимо



понижаване на дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като кларитромицин при популацията на слаби метаболизатори на CYP2D6.

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

При едновременен прием на кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно) с мидазолам, AUC на мидазолам се е увеличила 2,7 пъти след интравенозно приложение на мидазолам и 7 пъти след перорално приложение. Едновременният прием на мидазолам перорално и кларитромицин трябва да се избягва. Ако мидазолам се приложи интравенозно заедно с кларитромицин, пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, за да може дозата да бъде коригирана. Приложение на мидазолам по оромуктозен път, което може да заобиколи пресистемното елиминиране на лекарството, е по-вероятно да доведе до взаимодействие, подобно на наблюдаваното след интравенозно приложение на мидазолам, отколкото до взаимодействие, подобно на това след перорално приложение.

Същите предпазни мерки са необходими при другите бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, в т.ч. триазолам и алпразолам. Не се очаква клинично значимо взаимодействие с кларитромицин при прием на бензодиазепини, чието елиминиране не зависи от CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам).

Има съобщения от периода след пускане в продажба за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (като сънливост и обърканост) при едновременно приложение на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се наблюдение на пациента за установяване на усилен фармакологични ефекти върху ЦНС.

#### **Други лекарствени взаимодействия**

##### Аминогликозиди

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин и други ототоксични лекарства, по-специално аминогликозиди (вж. точка 4.4).

##### Колхицин

Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин и останалите макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и колхицин инхибирането на Pgp и/или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на колхицин (вж. точка 4.3 и 4.4).

##### Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че кларитромицин инхибира Pgp. При едновременното приложение на кларитромицин и дигоксин инхибирането на Pgp от страна на кларитромицин може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. През постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на серумните концентрации на дигоксин при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и дигоксин. Някои от пациентите са показали клинични признаци на дигоксинова интоксикация, включително потенциално фатални аритмии. Серумните концентрации на дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти, приемащи едновременно дигоксин и кларитромицин.

##### Зидовудин

Едновременната перорална употреба на кларитромицин и зидовудин при възрастни пациенти, инфектирани с HIV, може да доведе до понижаване на стационарните концентрации на зидовудин. Тъй като изглежда, че кларитромицин влияе на абсорбцията на едновременно приет зидовудин, това взаимодействие може в голяма степен да бъде избегнато чрез редукция на дозите кларитромицин и зидовудин и прилагането им през интервал от 4 часа. Изглежда, че такава взаимодействие не възниква при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV.



приемат кларитромицин суспензия заедно със зидовудин или дидеоксиинозин. Не се очаква такова взаимодействие при интравенозно приложение на кларитромицин.

#### Фенитоин и валпроат

Има спонтанни и публикувани съобщения за взаимодействия на СYP3A инхибитори, включително кларитромицин, с лекарства, за които не се е считало, че се метаболизират от СYP3A (например фенитоин и валпроат). Препоръчително е да се определят серумните нива на тези лекарства при едновременно приложение с кларитромицин. Има съобщения за повишаване на серумните нива.

#### Двупосочни лекарствени взаимодействия

##### Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на СYP3A и има данни за двустранно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение на експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение на AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на кларитромицин не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена бъбречна функция (креатининов клирънс от 30 до 60 mL/min) дозата на кларитромицин трябва да бъде понижена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 mL/min дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на кларитромицин. Дози на кларитромицин, по-високи от 1000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

##### Блокери на калциевите канали

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на кларитромицин и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от СYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риска от възникване на хипотония. Концентрациите в плазмата на кларитромицин, както и на блокерите на калциевите канали могат да се повишат вследствие на взаимодействието. При пациенти, приемащи едновременно кларитромицин и верапамил, са наблюдавани хипотония, брадиаритмии и лактатна ацидоза.

##### Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на СYP3A и има данни за двупосочно взаимодействие: Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол, а итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите, приемащи едновременно итраконазол и кларитромицин трябва да бъдат редовно проследявани за признаци или симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.

##### Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на СYP3A и има данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности на AUC и  $C_{max}$  при равновесни концентрации, които са били 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелно приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на кларитромицин са били около 40% по-високи от тези при самостоятелно приложение на кларитромицин. Не се налага промяна на дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време при проучвания по отношение на дозата/лекарствената форма. Данните от проучванията върху лекарствените взаимодействия при приложението на меките желатинови капсули може да не са показателни по отношение на ефектите при приложението на саквинавир под формата на твърди желатинови капсули. Данните на проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелно приложение на саквинавир може да не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ ритонавир. При едновременното приложение с ритонавир трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин.



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Не е установена безопасността на кларитромицин, прилаган по време на бременност. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания върху животни и опит при хора, не може да се изключи възможността за неблагоприятни ефекти върху ембриофеталното развитие. Някои наблюдателни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, съобщават за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с липсата на употреба на антибиотици или други антибиотици през същия период. Наличните епидемиологични проучвания за риска от големи вродени малформации при използване на макролиди, включително кларитромицин по време на бременност, дават противоречиви резултати. Поради това не се препоръчва употреба по време на бременност без внимателна преценка на ползата спрямо риска.

### Кърмене

Не е установена безопасността на кларитромицин през периода на кърмене. Кларитромицин се екскретира в кърмата в малки количества. Изчислено е, че кърмачето ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригирана според теглото на майката.

### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на кларитромицин върху фертилитетат при хора. Проучванията при плъхове не показват данни за вредни ефекти върху фертилитета.

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

Няма данни за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Преди пациентите да шофират или работят с машини трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност, световъртеж, обърканост и дезориентация при прием на лекарството. Способността на пациентите да шофират и да работят с машини може да бъде повлияна от зрителни нарушения и замъглено зрение (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с употребата на кларитромицин от възрастни и педиатрични пациенти, са коремна болка, диария, гадене, повръщане и промени във вкусовите усещания. Обикновено тези нежелани реакции са леки и отговарят на известния профил на безопасност на макролидните антибиотици (вж. подточка „б“ от точка 4.8).

При клинични изпитвания не е имало значима разлика в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции между групите от пациенти със или без съществуваща микобактериална инфекция.

### *б. Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид*

В таблица по-долу са посочени нежеланите реакции, които са съобщени в клинични изпитвания и през периода след пускане в продажба при употреба на кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, гранули за перорална суспензия, прах за инжекционен разтвор, таблетки с удължено освобождаване и таблетки с изменено освобождаване.

Реакциите, за които се счита, че са поне потенциално свързани с кларитромицин, са посочени по системно-органен клас и честота, с помощта на 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 от периода след пускане в продажба, от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на низходяща тежест, когато тежестта може да бъде оценена.



Системо – органен клас	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)
Инфекции и инфестации			Целулит <sup>1</sup> , кандидоза, гастроентерит <sup>2</sup> , инфекция <sup>3</sup> , вагинална инфекция	Псевдомембранозен колит, еризипел
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, Неутропения <sup>4</sup> , тромбоцитопения <sup>3</sup> , еозинофилия <sup>4</sup>	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система <sup>5</sup>			Анафилактоидна реакция <sup>1</sup> , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, намален апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност <sup>3</sup>	Психотично разстройство, обърканост, мания, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинация, патологични сънища
Нарушения на нервната система		Дисгезия, главоболие	Загуба на съзнание <sup>1</sup> , дискинезия <sup>1</sup> , замаяност <sup>5</sup> , сънливост <sup>6</sup> , тремор	Конвулсии, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Зрителни нарушения				Зрителни нарушения, замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушение на слуха, тинитус	Глухота*
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест <sup>1</sup> , предсърдно мъждене <sup>1</sup> , удължение на QT интервала на електрокардиограма <sup>1</sup> , екстрасистоли <sup>1</sup> , палпитации	<i>Torsade de pointes</i> , камерна тахикардия, камерни фибрилации
Съдови нарушения		Вазодилатация <sup>1</sup>		Кървоизлив
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма <sup>1</sup> , кръвотечение от носа <sup>2</sup> , белодробна емболия <sup>1</sup>	
Стомашно-чревни		Диария, повръщане,	Езофагит <sup>1</sup> , гастроезофагеална	Остър панкреатит, остър холангит, остър холецистит, остър панкреатит, остър холангит, остър холецистит



Системо – органен клас	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)
нарушения		диспепсия, гадене, коремна болка	рефлуксна болест <sup>2</sup> , гастрит, прокталгия <sup>2</sup> , стоматит, глосит, раздуване на корема <sup>4</sup> , констипация, сухота в устата, оригване, метеоризъм,	езика, промяна в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Отклонения в резултатите от изследвания на чернодробната функция	Холестаза <sup>4</sup> , хепатит <sup>4</sup> , повишено ниво на аланин-аминотрансфераза, повишено ниво на аспаргат аминотрансфераза, повишено ниво на гама-глутамилтрансфераза <sup>4</sup>	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит <sup>1</sup> , пруритус, уртикария, макулопапуларен обрив <sup>3</sup>	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), Синдром на Стивънс-Джонсън <sup>5</sup> , токсична епидермална некролиза <sup>5</sup> , лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне
Нарушения на Мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми <sup>3</sup> , мускулно-скелетна скованост <sup>1</sup> , миалгия <sup>2</sup>	Рабдомиолиза <sup>2,6</sup> , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишено ниво на креатинин в кръвта <sup>1</sup> , повишено ниво на урея в кръвта <sup>1</sup>	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Флебит на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , възпаление на	Общо неразположение <sup>4</sup> , пирексия <sup>3</sup> , астения, гърдна болка <sup>4</sup> ,	



Системо – органен клас	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)
приложение		мястото на инжектиране <sup>1</sup>	втрисане <sup>4</sup> , уморяемост <sup>4</sup>	
Изследвания			Патологично съотношение албумин/глобулин <sup>1</sup> , повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта <sup>4</sup> , повишено ниво на лактат дехидрогеназа в кръвта <sup>4</sup>	Повишено международно нормализирано съотношение, удължено протромбиново време, патологичен цвят на урината

<sup>1</sup> НЛР, съобщени само при употреба на лекарството под формата на прах за инжекционен разтвор

<sup>2</sup> НЛР, съобщени само при употреба на лекарството под формата на таблетки с удължено освобождаване

<sup>3</sup> НЛР, съобщени само при употреба на лекарството под формата на гранули за перорална суспензия

<sup>4</sup> НЛР, съобщени само при употреба на лекарството под формата на таблетки с незабавно освобождаване

<sup>5</sup> Вж. Описание на определени нежелани реакции \*Поради това, че тези реакции са докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се предположи тяхната честота или да се установи причинно следствената връзка с експозицията към лекарството. Експозицията на пациентите се предполага да е по-голяма от 1 милиард дни пациентолечение на кларитромицин.

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

Флебит на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, спукване на кръвоносен съд на мястото на убождане и възпаление на мястото на инжектиране се отнасят специално за кларитромицин в интравенозна форма.

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

Има съобщения от постмаркетинговия период за лекарствени взаимодействия и реакции от страна на централната нервна система (напр. сомнолентност и объркване) при едновременна употреба на кларитромицин и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите за повишени фармакологични ефекти от страна на ЦНС (вж. точка 4.5).

Съобщавани са редки случаи на откриване на кларитромицин таблетки с изменено освобождаване в изпражненията, голяма част от тях при пациенти с анатомични (в т.ч. илеостома или колостома) или функционални стомашно-чревни нарушения, при които времето за преминаване през СЧ тракт е по-кратко. В някои съобщени случаи остатъците от таблетките са открити на фона на диария. Препоръчва се пациентите, които открият остатъци от таблетки в изпражненията си и чието състояние не се подобрява, да бъдат прехвърлени на кларитромицин в друга лекарствена форма (напр. суспензия) или друг антибиотик.

Специални групи пациенти: Нежелани реакции при имунокомпрометирани пациенти (вж. подточка „д“).

#### ***г. Педиатрична популация***

Проведени са клинични изпитвания с кларитромицин педиатрична суспензия при деца на възраст от 6 месеца до 12 години. Следователно, деца на възраст до 12 години трябва да използват кларитромицин суспензия за деца. Няма достатъчно данни, на базата на които да се



препоръча дозова схема за прилагане на кларитромицин в интравенозна форма при пациенти на възраст под 18 години.

Очаква се честотата, видът и степента на тежест на нежеланите реакции при деца да бъдат както при възрастни пациенти.

#### *д. Други специални групи пациенти*

##### *Имунокомпрометиранни пациенти*

При пациенти, страдащи от СПИН, или други имунокомпрометиранни пациенти, лекувани продължително време с високи дози кларитромицин за лечение на микобактериални инфекции, често е било трудно да се разграничат нежелани реакции, потенциално свързани с приложението на кларитромицин, от признаците на подлежащото заболяване, причинено от Човешки имунодефицитен вирус (HIV) или някое текущо заболяване.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при възрастни пациенти, лекувани с общи дневни дози от 1000 mg и 2000 mg кларитромицин, са: гадене, повръщане, промяна на вкусовите усещания, болка в корема, диария, обрив, метеоризъм, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишени стойности на серумна глутамат оксалацетат трансминаза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансминаза (SGPT). Други нежелани реакции с по-малка честота са: диспнея, инсомния и сухота в устата. Честотата на нежеланите реакции е била съпоставима с тази при пациенти, лекувани с 1000 mg и 2000 mg, но като цяло са били 3-4 пъти по-чести при пациентите, приемали обща дневна доза от 4000 mg кларитромицин.

При тези имунокомпрометиранни пациенти лабораторните резултати са оценявани чрез анализ на тези стойности извън границите на сериозните отклонения (т.е. крайно високи и крайно ниски граници) за съответното изследване. Въз основа на тези критерии около 2 до 3% от пациентите, приемали 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, са имали сериозно абнормно повишение на стойностите на SGOT и SGPT, и абнормно нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. При по-малък процент от пациентите в тези две дозови групи също са наблюдавани повишени нива на урея азот в кръвта. При пациенти, приемали 4000 mg дневно, е наблюдавано леко повишение в честотата на абнормни стойности за всички параметри без бели кръвни клетки.

#### 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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Съобщенията показват, че при поглъщане на големи количества от кларитромицин може да се очакват стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, погълнал осем грама кларитромицин, е наблюдавана промяна в психичното състояние, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането, трябва да се лекуват чрез своевременно отстраняване на неабсорбираното количество от лекарството и прилагане на поддържащи мерки. Подобно на други макролиди, серумните нива на кларитромицин не се очаква да се повлияят значително от хемодиализа и перитонеална диализа.

В случай на предозиране е необходимо да се прекрати приема на кларитромицин и трябва да се приложат поддържащи мерки.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Общи характеристики

Фармакотерапевтична група: Макролиди. АТС код: J01FA09.

#### Механизъм на действие:

Кларитромицин е полусинтетичен дериват на еритромицин и упражнява антибактериалното си действие като се свързва с 50s рибозомната подединица на чувствителните бактерии и потиска белтъчния синтез. Той има висока активност срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималната инхибиторна концентрация (МИК) на кларитромицин като цяло е два пъти по-ниска от МИК на еритромицин.

14-хидрокси метаболитът на кларитромицин също има противомикробно действие. МИК на този метаболит по принцип е равна или два пъти по-висока от МИК на изходното съединение, освен при *H influenzae*, където 14-хидрокси метаболитът е два пъти по-активен от изходното съединение.

#### Връзка ФК/ФД

Кларитромицин е разпределя в голяма степен в тъканите и флуидите на организма. Поради високата степен на проникване в тъканите, вътреклетъчните концентрации са по-високи от серумните. Най-важните фармакодинамични параметри за предвиждане на макролидната активност не са окончателно установени. Времето над МИК (Т/МИК) може да корелира най-добре с ефикасността на кларитромицин, но тъй като концентрациите на кларитромицин в тъканите на дихателните пътища и флуидите в епителната покривка превишават концентрациите в плазмата, предвиждането на точния отговор при инфекции на дихателните пътища на базата на параметри от плазмените концентрации може да не е успешно.

#### Механизъм на резистентност:

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

Развитието на резистентност може да се медира чрез хромозоми или плазмиди, да бъде индуцирано или да е структурно присъщо. Бактериите, резистентни към макролиди, произвеждат ензими, които водят до метилиране на адениновия остатък на рибозомната РНК и впоследствие до инхибиране на свързването на антибиотика към рибозомата.

Микроорганизмите, резистентни към макролиди, като цяло има кръстосана резистентност към линкозамидите и стрептограмин В, която се основава на метилирането на рибозомното свързващо място. Кларитромицин се нарежда също сред силните индуктори на този ензим. Освен това макролидите имат бактериостатично действие чрез инхибиране на пептидилтрансферазата на рибозомите.

Пълна кръстосана резистентност съществува при кларитромицин, еритромицин и азитромицин. Стафилококите, резистентни към метицилин и оксацилин (MRSA), и *Streptococcus pneumoniae*, резистентни към пеницилин, проявяват резистентност към всички съществуващи към момента бета-лактамни антибиотици и макролиди, като кларитромицин.

#### Гранични стойности

Следните граници, разграничаващи чувствителни от резистентни микроорганизми по отношение на кларитромицин, са определени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2):

Гранични стойности за кларитромицин.



Микроорганизъм	свързани с определен вид <sup>Б,В</sup>	
	Чувствителен ≤ (mg/L)	Резистентен > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> групи А, В, С, G	0,25	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>Г</sup>	0.25	0.5
Други стрептококи	НД	НД
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Анаеробни грам-положителни микроорганизми (в изключение на <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Анаеробни грам-отрицателни микроорганизми	-	-
Гранични стойности, които не са свързани с определен вид <sup>А</sup>	НД	НД

А. Границите, които не са свързани с щамове, са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамичните данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, които не са посочени в таблицата или в бележките под нея. Въпреки това, данните от фармакодинамиката за изчисляване на граничните стойности за макролидите, линкозамините и стрептограмините не са достатъчно убедителни и поради това се считат за «НД».

Б. Еритромицин може да се използва за определяне чувствителността на изброените бактерии спрямо другите макролиди – азитромицин, кларитромицин и рокситромицин.

В. Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori* (МИК ≤ 0.25 mg/L за естествени изолати).

Г. Връзката между МИК на макролидите при *H. influenzae* и клиничния изход е слаба. Поради това, граничните стойности за макролидите и свързаните с тях антибиотици определят първичния тип на *H. influenzae* като такъв с умерена чувствителност.

“НД” показва, че няма достатъчно доказателства, че въпросният вид е добра мишена за лечение с това лекарство.

Кларитромицин се използва за ерадикация на *H. pylori*; минималната инхибираща концентрация (МИК) е ≤ 0.25 µg/ml, която е определена като границата за чувствителност от Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

### Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира според географския район и през определено време при избрани видове, и е желателно да има информация относно местната резистентност, особено при лечението на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертно становище, в случай че честотата на локална резистентност е такава, че приложението на даден средство поне при няколко вида инфекции е поставено под въпрос.

### Обикновено чувствителни видове

Аеробни грам-положителни микроорганизми  
*Corynebacterium diphtheriae*  
*Streptococcus* от група F  
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми



<p><i>Bordetella pertussis</i>  <i>Legionella</i> spp.  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Анаероби  <i>Clostridium</i> spp., с изключение на <i>C. difficile</i></p> <p>Други микроорганизми  <i>Chlamydia trachomatis</i>  <i>Chlamydia pneumoniae</i>  <i>Clamydophilapsitacci</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Mycobacterium</i> spp.</p>
<p><b>Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем</b></p> <p>Аеробни грам-положителни микроорганизми  <i>Enterococcus</i> spp.+  <i>Staphylococcus aureus</i> (чувствителни към метицилин и резистентни към метицилин +)  <i>Staphylococcus epidermidis</i>+  <i>Streptococcus група A*, B, C, G</i>  <i>Streptococcus viridans</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>*+</p> <p>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми  <i>Haemophilus influenzae</i>§  <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Анаероби  <i>Bacteroides</i> spp.  <i>Peptococcus / Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><b>Организми с присъща резистентност</b></p> <p>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми  <i>Acinetobacter</i>  <i>Enterobacteriaceae</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Анаероби  <i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p>Други микроорганизми  <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>

# ≥ 10% резистентност в най-малко една страна от Европейския съюз.

\* Видове, спрямо които е установена ефикасност при клинични изпитвания (при чувствителност).

+ Показва видовете, за които е наблюдавана висока степен на резистентност (т.е. над 50%) в една или повече области/страни/региони в Европейския съюз.

§ Граничните стойности за макролидите и свързаните с тях антибиотици, определят първичния тип на *H. influenzae* като такъв с умерена чувствителност.

### Друга информация

Степента на чувствителност и резистентност на *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus* spp. към кларитромицин може да бъде предвидена чрез провеждане на тестове с еритромицин. По-голямата част от наличния клиничен опит от контролирани, рандомизирани клинични изпитвания показва, че при приложение на кларитромицин 500 mg два пъти дневно, в комбинация с друг антибиотик, като амоксицилин или метронидазол и например омепразол (прилаган в разрешените дози) в продължение на 7 дни се постига ерадикация на > 80% *H. pylori* при пациенти с гастродуоденални язви. Според очакванията, значително по-ниски нива на ерадикация са наблюдавани при пациенти с изолати на *H. pylori*, устойчиви на метронидазол, налични при изходното ниво. Поради това, трябва да се вземе предвид информацията за местната резистентност и локалните терапевтични насоки при избора на подходящата комбинирана схема за ерадикация на *H. pylori*. Освен това, при пациенти с



персистираща инфекция трябва да се има предвид възможността за развитие на вторична резистентност (при пациенти с първично чувствителни микроорганизми) към противомикробни средства при избора на нова терапевтична схема.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция:*

Кларитромицин се абсорбира добре и бързо в стомашно-чревния тракт – предимно в тънките черва, но преминава екстензивен *first-pass* метаболизъм след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на доза от 250 mg кларитромицин е приблизително 50%. Храната леко забавя абсорбцията, но не повлиява степента на бионаличност. Следователно кларитромицин може да се прилага без значение от времето на хранене. Поради химическия си строеж (6-O-Methylerythromycin) кларитромицин е сравнително устойчив на разлагане от стомашния сок. Максимални плазмени концентрации от 1-2  $\mu\text{g/mL}$  кларитромицин се наблюдават при възрастни след перорална доза от 250 mg два пъти дневно. След приложение на 500 mg кларитромицин два пъти дневно максималната плазмена концентрация е била 2,8  $\mu\text{g/mL}$ .

След прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно микобиологично активният 14-хидроксид метаболит достига максимална плазмена концентрация от 0,6  $\mu\text{g/mL}$ . Равновесни концентрации се достигат след двудневно приложение.

### *Разпределение:*

Кларитромицин се разпределя добре в цялото тяло с приблизителен обем на разпределение от 200-400 l. Кларитромицин достига концентрации в някои тъкани, няколкократно по-високи от същите, циркулиращи в кръвта. Високи нива се откриват както в тонзилите, така и в белите дробове. Кларитромицин също така преминава през стомашната лигавица. Кларитромицин е приблизително 70% свързан с плазмените протеини в терапевтични нива.

### *Биотрансформация и елиминиране:*

Кларитромицин бързо и екстензивно се метаболизира в черния дроб. Метаболизмът протича в черния дроб и включва системата на цитохрома P450. Описани са три метаболита: N-деметил кларитромицин, декладинозил кларитромицин и 14-хидроксид кларитромицин.

Фармакокинетиката на кларитромицин е нелинейна поради насищане на чернодробния метаболизъм във високи дози. Времето на полуелиминиране нараства от 2-4 часа след прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно до 5 часа след прилагане на 500 mg кларитромицин два пъти дневно. Времето на полуживот на активния 14-хидроксид метаболит варира от 5 до 6 часа след прилагане на 250 mg кларитромицин два пъти дневно.

Около 20-40% от приложеното количество кларитромицин се откриват като непроменено активно вещество в урината. Тази пропорция нараства с увеличаване на дозата. Допълнително между 10 и 15% се екскретира в урината като 14-хидроксид метаболит. Останалото количество се екскретира с фецеса. Бъбречната недостатъчност увеличава нивото на кларитромицин в плазмата, ако дозата не бъде намалена.

Общият плазмен клирънс е изчислен на приблизително 700 ml/min (11,7 ml/s), като бъбречният клирънс е около 170 ml/min (2,8 ml/s).

### *Специални групи пациенти:*

Бъбречно увреждане. Намалената бъбречна функция води до увеличени плазмени нива на кларитромицин и активния му метаболит.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



В 4-седмични проучвания при животни е установено, че токсичността на кларитромицин е свързана с дозата и с продължителността на лечението. При всички животински видове първите признаци за токсичност са наблюдавани в черния дроб, където са установени увреждания в рамките на 14 дни при кучета и маймуни. Системните нива на експозиция, свързани с тази токсичност, не са напълно изяснени, но токсичните дози (300 mg/kg/ден) категорично са били по-високи от терапевтичните дози, препоръчвани при хора. Други засегнати тъкани са стомахът, тимусът и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. При дози, близки до терапевтичните, са наблюдавани инфекция на конюнктивата и лакримация само при кучета. При дози от 400mg/kg/ден някои кучета са развили потъмняване и/или оток на корнеята. При проучвания *in vitro* и *in vivo* кларитромицин не е показал генотоксичен потенциал.

При проучвания *in vitro* и *in vivo* с кларитромицин не са наблюдавани никакви мутагенни ефекти. При проучвания на репродуктивната токсичност е установено, че прилагането на дози от кларитромицин 2 пъти над клиничните дози при зайци (интравенозно) и 10 пъти на клиничните дози при маймуни (перорално) води до повишена честота на спонтанни аборти. Тези дози са били свързани с токсичност при майката. Като цяло, при проучвания със зайци, не са установени ембриотоксичност или тератогенност. Сърдечно-съдови увреждания, обаче, са наблюдавани в две проучвания при плъхове, на които са прилагани дози от 150 mg/kg/ден. При прилагане на дози 70 пъти над клиничната доза при мишки са наблюдавани случаи на резцепено небце с варираща честота (3-30%).

Наличие на кларитромицин е установено в млякото на кърмещи животни.

При мишки и плъхове на възраст 3 дни стойностите на LD<sub>50</sub> са приблизително наполовина на стойностите при възрастни животни. При младите животни профилът на токсичността е бил сходен с този при зрели животни, въпреки че в някои проучвания е съобщено за повишена нефротоксичност при новородени плъхове. Освен това, при млади животни е установено леко понижаване на стойностите на еритроцитите, тромбоцитите и левкоцитите.

Не са провеждани изследвания на канцерогенния потенциал на кларитромицин.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

кроскармелоза натрий (E 468)  
микрочестална целулоза (E 460)  
повидон  
магнезиев стеарат (E 572)  
силициев диоксид колоиден, безводен (E 551)  
талк (E 553b)

#### Филмово покритие:

хипромелоза (E 464)  
пропиленгликол (E 1520)  
титанов диоксид (E171)  
хидроксипропилцелулоза (E 463)  
сорбитанов моноолеат (E494)  
хинолин жълто (E104)  
ванилин

### 6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVDC алуминиев блистер.

Видове опаковки:

250 mg филмирани таблетки : 7, 10, 12, 14 или 21 филмирани таблетки.

500 mg филмирани таблетки: 7, 10, 14 или 21 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana, Словения

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

Reg. № 20110648 Лекоклар 250 mg филмирани таблетки

Reg. № 20110649 Лекоклар 500 mg филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 01.11.2011

Дата на последно подновяване: 26.09.2018

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

12/2020

