

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fromilid® uno 500 mg modified-release tablets  
 Фромилид-уно 500 mg таблетки с изменено освобождаване

Запълнете характеристиките на продукта - Приложение 1 Към РУ <u>А-8944/04:05:04</u> 41 / 14.09.09 Одобрено:
--

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 500 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване

Таблетките с изменено освобождаване са жълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с отпечатано U от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

За лечение на инфекции, причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми: Инфекции на горните дихателни пътища (напр. тонзилофарингит, остър синусит), инфекции на долните дихателни пътища (напр. екзацербация на хроничен бронхит или на хронична обструктивна белодробна болест и пневмония, придобита в обществото).  
 Инфекции на кожата и подкожните тъкани, леки до умерени, като например фоликулит, целулит, еризипел.

Както при останалите антибиотици, при предписването на Фромилид уно е необходимо да се има предвид честотата на локалната резистентност и свързаните с нея указания за подходящо използване на антибиотиците.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетката не трябва да се чупи. Пациентите трябва да вземат лекарството по време на хранене.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст обикновено трябва да приемат една таблетка от 500 mg на 24 часа. При по-тежки инфекции се дават две таблетки от 500 mg на 24 часа.

Обичайната продължителност на лечението е от 7 до 14 дни.

При бъбречна недостатъчност, ако креатининовия клирънс е < 0,5 ml/s (30 ml/min), таблетките Фромилид уно не трябва да се прилагат.

### 4.3 Противопоказания

Фромилид уно не трябва да се използва от пациенти, свръхчувствителни към кларитромицин или към други макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества. Тъй като се метаболизира главно в черния дроб, не трябва да се прилага при пациенти с тежка



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

чернодробно увреждане. Кларитромицин не трябва да се прилага при пациенти, които приемат терфенадин, цизаприд, пимозид, астемизол.

Това може да доведе до удължаване QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и Torsade de Pointes.

Едновременната употреба с ергоалкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин) също е противопоказана, поради възможна тежка токсичност.

Фромилид уно не трябва да се прилага при пациенти с хипокалиемия или риск от удължаване на QT интервала.

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

Установена е кръстосана резистентност между макролидните антибиотици.

При пациенти с леко до умерено функционално чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната им функция е нормална. Фромилид уно трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане. Фромилид уно не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Приложението на кларитромицин при пациенти с порфирия трябва да се избягва.

Фромилид уно таблетки не е подходящ за приложение при деца под 12 годишна възраст. При тази възрастова група трябва да се използва Фромилид суспензия.

Продължителната употреба на антибиотици може да доведе до свръхрастеж на резистентни микроорганизми и гъбички. При поява на суперинфекция, трябва да се започне подходящо лечение.

Има пост-маркетингови съобщения за колхицинова токсичност при едновременна употреба на кларитромицин и колхицин, особено в старческа възраст, като някои от случаите са настъпили при пациенти с бъбречна недостатъчност. Има съобщения за смъртни случаи при някои такива пациенти.

За *Clostridium difficile*-свързана диария (CDAD) е съобщавано при използването на много антибактериални агенти, включително кларитромицин и може да варира по тежест от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални агенти, може да промени нормалната флора на дебелото черво и може да доведе до свръхрастеж на *Clostridium difficile*. Важно е да се обърне внимание и тази диагноза при пациенти, при които се появява диария след приложението на антибактериални агенти. Трябва да се започнат подходящи терапевтични мерки тъй като има съобщения за CDAD, които възникват след повече от два месеца от прилагането на антибактериални агенти.

Има съобщения за екзацербация на симптомите на миастения гравис при пациенти, подложени на лечение с кларитромицин.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

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

Кларитромицин е доказано, че не взаимодейства с оралните контрацептиви.

Кларитромицин се метаболизира в черния дроб, където може да инхибира ензимите от цитохромния комплекс P-450. При едновременно лечение с кларитромицин, серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират чрез тази система, могат да се повишат и да предизвикат нежелани реакции. Затова, по време на лечение с кларитромицин, трябва да се прилагат терфенадин, цизаприд, пимозид или астемизол. Клиничният опит показва, че при едновременна употреба на едно от гореспоменатите лекарства с кларитромицин, концентрацията на това лекарство не достига до удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерно трептене.



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

pointes"(вж. точка 4.3). Има съобщения, че макролидите променят метаболизма на терфенадин, което води до повишаване на серумните нива на терфенадин и това понякога е свързано със сърдечни аритмии като QT удължаване, камерна тахикардия, камерно мъждене и torsade de pointes (вж. точка 4.3)

Постмаркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на кларитромицин с ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготоксичност и се характеризира с тежък периферен вазоспазъм, дизестезия и исхемия на крайниците и други тъкани, включително и на централната нервна система. Едновременното приложение на кларитромицин и тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

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<sub>min</sub> и AUC на 33% и 18%, съответно. Стационарните равновесни концентрации на 14-ОН кларитромицин не са били значително засегнати от едновременно приложение с флуконазол. Не се налага корекция на дозата на кларитромицин.

Стах, C<sub>min</sub> и AUC на кларитромицин са увеличени при едновременно приложение с ритонавир. Забелязва се едно по същество пълно инхибиране на образуването на 14 - [R]-хидроксикларитромицин. Поради големия терапевтичен прозорец на кларитромицин, не се налага намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се имат предвид следните корекции на дозата: При пациенти с креатининов клирънс 30 до 60 mL/min дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена с 50%. При пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min дозата на кларитромицин трябва да се намали с 75%. Дози на кларитромицин по-големи от 1 g/дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир.

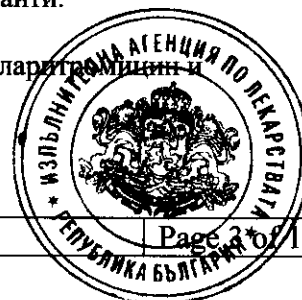
Силните индуктори на метаболитната система цитохром P450 като ефавиренц, невирапин, рифампицин и рифабутин могат да ускорят метаболизма на кларитромицин и по този начин да намалят плазмените му нива, като същевременно увеличават тези на 14-ОН- кларитромицин, метаболит, който е също микробиологично активен.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

Има постмаркетингови съобщения за torsades de pointes възникващи при едновременна употреба на кларитромицин и хинидин или дизопирамид. Електрокардиограмата трябва да се следи за удължаване на QTc интервала по време на едновременното приложение на кларитромицин с тези лекарства. Серумните нива на тези лекарства трябва да бъдат наблюдавани по време на лечение с кларитромицин.

При приложението на кларитромици при пациенти, приемащи карбамазепин, има съобщения за повишаване на нивата на карбамазепин. В такъв случай трябва да се мониторира кръвното ниво на карбамазепин.

Спонтанни съобщения в пост-маркетинговия период показват, че едновременно приложение на кларитромицин и перорални антикоагуланти може да потенцира ефектите на перорални антикоагуланти. Протромбиновото време трябва да бъде внимателно проследявано когато пациентите приемат едновременно кларитромицин и перорални антикоагуланти.

Има редки съобщения за рабдомиолиза при едновременно приложение на кларитромицин и HMG-COA редуктазни инхибитори като ловастатин и симвастатин.



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Всеки един от фосфодиестеразните инхибитори, които се метаболизират, поне отчасти, от CYP3A може да бъде инхибиран при едновременно приложение с кларитромицин. Едновременното приложение на кларитромицин със силденафил, тадалафил или варденафил вероятно ще доведе до увеличаване на фосфодиестеразната инхибиторна експозиция. Трябва да се има предвид намаляване на дозите на силденафил, тадалафил и варденафил, когато тези лекарства се прилагат едновременно с кларитромицин. Употребата на кларитромицин при пациенти, които получават теофилин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на теофилин. Трябва да се проследяват серумните концентрации на теофилин при пациенти, получаващи високи дози теофилин или с изходни концентрации в горните терапевтични граници.

Основният път на метаболизъм за толтеродин е чрез 2D6 изоформи на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при част от населението, при които липсва CYP2D6, пътят на метаболизъм е чрез CYP3A. При тази част от популацията, инхибирането на CYP3A води до значително по-високи серумни концентрации на толтеродин. Може да се наложи понижаване на дозата на толтеродин при присъствието на CYP3A инхибитори, като кларитромицин при популацията CYP2D6 слаби метаболизатори.

Когато мидазолам е бил прилаган едновременно с кларитромицин таблетки (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам нараства 2,7-кратно след интравенозно приложение на мидазолам и 7-кратно след перорално приложение. Едновременното приложение на пероралните мидазолам и кларитромицин трябва да се избягва. Ако мидазолам се прилага интравенозно едновременно с кларитромицин, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за да се коригира дозата.

Същите предпазни мерки трябва да се прилагат и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, които не са зависими от CYP3A за тяхното елиминиране (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинично значимо взаимодействие с кларитромицин е малко вероятно.

Налице са пост-маркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти от страна на централна нервна система (ЦНС) (напр. сънливост и обърканост) при едновременна употреба на кларитромицин и триазолам. В тези случаи се налага мониторинг на пациентите за засилване на фармакологичните ефекти от страна на ЦНС.

Кларитромицин (500mg на всеки 8 часа) е даван в комбинация с омепразол (40mg дневно) при здрави възрастни индивиди. В стационарно състояние плазмените концентрации на омепразол се повишават (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub> и T<sub>1/2</sub> се увеличават с 30%, 89% и 34% съответно) при едновременно приложение на кларитромицин. Средната 24-часова стомашна киселинност е била 5,2, когато омепразол е прилаган самостоятелно и 5,7, когато омепразол е прилаган едновременно с кларитромицин.

Колхицин е субстрат и на двата, CYP3A и ефлуксия преносител, P-гликопротеин (PGP). Известно е, че кларитромицин и други макролиди инхибират CYP3A и PGP. Когато кларитромицин и колхицин се прилагат заедно, инхибирането на PGP и / или CYP3A от кларитромицин може да доведе до повишаване на експозицията на колхицин. Пациентите трябва да се проследяват за клинични симптоми на колхицинова токсичност (вж. точка 4.4).

Когато кларитромицин и дигоксин се прилагат едновременно, инхибирането на P-гликопротеин (PGP) от кларитромицин може да доведе до повишаване на експозицията на дигоксин. За повишение на серумните концентрации на дигоксин при пациенти, приемащи кларитромицин, дигоксин едновременно също е било докладвано в постмаркетинговите проучвания. Някои пациенти са развили клинични признаци на дигоксинова токсичност, включително потенциално фатални аритмии. Серумните



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

концентрации на дигоксин трябва внимателно да се проследяват при пациентите, приемащи дигоксин и кларитромицин едновременно.

Едновременното перорално приложение на кларитромицин и зидовудин при HIV -инфектирани възрастни пациенти може да доведе до намалено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Тъй като изглежда, че кларитромицин повлиява абсорбцията на зидовудин при едновременно перорално приложение, това взаимодействие може да бъде до голяма степен избегнато при промяна на дозите от кларитромицин и зидовудин. Такова взаимодействие не е наблюдавано при педиатрични HIV -позитивни пациенти приемащи кларитромицин суспензия и зидовудин или дидеоксинозин.

Взаимодействия с кларитромицин са били докладвани с лекарства, метаболизирани от други изоформи на цитохром P450 (т.е. не CYP3A), като фенитоин и валпроат.

И кларитромицин и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и има данни за всеки от тях за двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500mg два пъти дневно) с атазанавир (400mg веднъж дневно) води до 2-кратно увеличение на експозицията на кларитромицин и 70% понижение на експозицията на 14-ОН-кларитромицин и с 28% увеличение на AUC на атазанавир. Поради големия терапевтичен прозорец на кларитромицин, не се налага намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. За пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс от 30 до 60 mL/min), дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс <30 mL/min, дозата на кларитромицин трябва да се намали с 75% като се използва подходяща форма на кларитромицин. Дози на кларитромицин по-високи от 1000 mg на ден не трябва да се прилагат едновременно с протеазни инхибитори.

И кларитромицин и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочни лекарствени взаимодействия. Кларитромицин може да повиши плазмените нива на итраконазол като и итраконазол може да повиши плазмените нива на кларитромицин. Пациентите, които приемат едновременно итраконазол и кларитромицин едновременно трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци или симптоми на повишени или продължителни фармакологични ефекти.

И кларитромицин и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A, и има данни за двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на кларитромицин (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки капсули желатин, 1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци води до стойности при равновесно състояние AUC и C<sub>max</sub> на саквинавир, които са 177% и 187% по-високи от тези, наблюдавани при саквинавир самостоятелно. AUC и C<sub>max</sub> стойности на кларитромицин са били около 40%-високи от тези, наблюдавани с кларитромицин самостоятелно. Не се изисква коригиране на дозата, когато двете лекарства се прилагат едновременно за ограничен период от време при дози /лекарствени форми, които са проучени. Наблюдения от проучванията за лекарствените взаимодействия при използването на лекарствената форма мека желатинова капсула не могат да бъдат представителни за ефектите, наблюдавани при използването на саквинавир желатинови твърди капсули. Наблюдения от проучванията за лекарствени взаимодействия, извършени с саквинавир самостоятелно не могат да бъдат представителни за ефектите наблюдавани при лечението със саквинавир / ритонавир. Когато саквинавир е прилаган едновременно с ритонавир, трябва да се обърне внимание на потенциалните ефекти на ритонавир върху кларитромицин.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания за вредните ефекти на кларитромицин по време на бременност и кърмене при хора.

Кларитромицин трябва да се прилага на бременни жени само по изключение, ако ползват за



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

майката превишават потенциалния риск за плода.  
Майките не трябва да кърмят по време на лечението.

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

Няма съобщения лекарството да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да се наблюдават по време на лечението с кларитромицин са класифицирани по-долу по групи по отношение на честота:

- много чести (>1/10)
- чести (>1/100, < 1/10)
- не чести (>1/1 000, < 1/100)
- редки (>1/10 000, < 1/1 000)
- много редки (< 1/10 000) вкл. единични докладвани случаи.

Честота на нежеланите лекарствени реакции изброени по органни системи:

##### *Инфекции и инфестации*

- нечести: орална кандидоза, вагинална кандидоза, вагинална инфекция

##### *Нарушения на имунната система*

- редки: анафилактични реакции, ангионевротичен оток

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

- много редки, включително изолирани докладвани случаи на: левкопения, тромбоцитопения, анемия (включително хипохромна анемия), еозинофилия

##### *Нарушения на нервната система*

- чести: главоболие
- много редки, включително изолирани докладвани случаи на: вертиго, замаяност, парестезии, тремор, безсъние, дезориентация, депресия, чувство на страх, тревожност, халюцинации, психични реакции и конвулсии.

##### *Сетивни нарушения*

- чести: нарушения във вкуса
- нечести: нарушения в обонянието, загуба на обоняние и вкус, конюнктивит, зрителни нарушения
- много редки, включително изолирани докладвани случаи на: шум в ушите, преходно увреждане на слуха.

##### *Сърдечни нарушения*

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, "torsades de pointes"

##### *Съдови нарушения:*

- нечести: вазодилатация

##### *Респираторни нарушения*

- редки: диспнея, едем на гърлото (симптом на реакция на свръхчувствителност)

##### *Гастроинтестинални и хепатобилиарни нарушения:*

- чести: гадене, диспепсия, стомашна болка, повръщане, диария



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

- нечести: стоматит, глосит, сухота в устата, запек, подуване на корема, флатуленция, стомашно-чревна кървене
- редки: преходно оцветяване на зъбите и езика
- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: панкреатит, псевдомембранозен колит, холестатична жълтеница, хепатит (съобщено е за чернодробна недостатъчност с фатален край при пациенти с тежко основно заболяване, които са приемали едновременно и други лекарствени продукти)

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

- чести: обрив, сърбеж
- нечести: уртикария, суха кожа, хиперхидроза
- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: артралгия и миалгия

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност
- нечести: албуминурия, хематурия, пиурия

*Общи нарушения:*

- нечести: астения, болка, физическо неразположение

*Изследвания:*

- нечести: повишаване на активността на трансминазите, алкалната фосфатаза, повишаване на серумните нива на билирубина, креатинина и уреята, удължаване на протромбиновото време.
- редки: тромбоцитопения, левкопения, неутропения, хипогликемия при пациенти, приемащи лекарствени продукти за понижаване нивото на кръвната захар.

## 4.9 Предозиране

Предозирането обикновено води до повръщане и коремни болки, главоболие и объркване. При поглъщане на много голям брой таблетки трябва да се направи стомашна промивка. Лечението е симптоматично. Хемодиализата не е ефективен метод за ускорено извеждане на кларитромицин от организма.

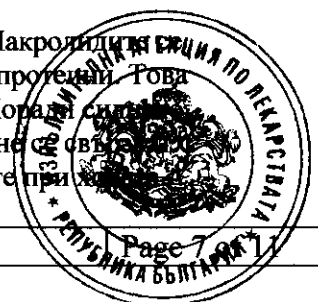
## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални за системна употреба, макролиди, АТС код: J01FA09.

#### 5.1.1 Механизъм на действие

Кларитромицин е макролидно полусинтетично производно на еритромицин. Макролидите свързват с Р-мястото на рибозомната 50S субединицата и потискат синтеза на протеини. Това води до прекъсване на нормалното функциониране на бактериалната клетка. Поради силното разнообразие на структурата на рибозомите в човешката клетка, макролидите не се свързват с тези рибозоми, което вероятно е и причина за ниска токсичност на макролидите при хората.



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

При някои бактерии, хлорамфеникол и линкозамиди се конкурират с макролидите за свързване към Р-местата, което води до антагонистични действия.

Освен кларитромицин, неговият метаболит, 14-хидроксикаларитромицин, също е ефективен. Той е два пъти по-ефективен срещу *Haemophilus influenzae* отколкото кларитромицин сам по себе си.

Основното действие на макролидите е бактериостатично. Въпреки това, техният ефект зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и настоящия етап на жизнения цикъл на бактерията, когато е приет антибиотика. Подобно на други макролиди, кларитромицин може също да упражни бактерицидно действие. Той има бактерициден ефект върху *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Съвременните изследвания върху макролидите показват, че най-добрият показател за предсказване на макролидната ефикасност е времето, когато серумните концентрации на антибиотика са над MIC.

### 5.1.2 Антибактериална ефикасност

Кларитромицин оказва бактериостатично и бактерицидно действие върху множество клинично значими Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, като аероби, анаероби или факултативни анаеробни бактерии, други бактерии (микоплазми, уреаплазми, хламидии, легионели) и атипични микобактерии.

Таблица 1: Чувствителни на кларитромицин бактерии

Аеробни, Грам-положителни бактерии	Аеробни, Грам-отрицателни бактерии	Анаеробни бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Грам.положителни бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
Метицилин-чувствителни <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	Грам-отрицателни бактерии
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
<b>Други микроорганизми</b>		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium lepra</i>	

Бактериалната чувствителност към кларитромицин се определя чрез стандартизирана процедура (NCCLS) въз основа на метода на разреждане. Бактерията е чувствителна към кларитромицин, ако MIC е  $\leq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$  и устойчива, ако е MIC  $\geq 8 \mu\text{g} / \text{ml}$ . За стрептококите, включително *Streptococcus pneumoniae*, границата на чувствителност е MIC  $\leq 0,25 \mu\text{g} / \text{ml}$ , а границата на устойчивост MIC  $\geq 1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ . *Haemophilus influenzae* е чувствителна, ако е MIC  $\leq 0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$  и устойчива, ако е MIC  $\geq 32 \mu\text{g} / \text{ml}$ .





1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### 5.2.1 Абсорбция

Абсорбцията на кларитромицин от таблетки с изменено освобождаване е по-бавна, но е еднаква по степен на абсорбцията на таблетките с незабавно освобождаване при еквивалентни дневни дози. Времето за достигане на максимална концентрация е увеличено; при еднократен дневен прием от 500 mg, е около 7,5 часа за кларитромицин и 7,7 часа за неговия метаболит, 14-хидроксикларитромицин. Максималните концентрации са малко по-ниски в сравнение с приложението на таблетки с незабавно освобождаване. Стационарно състояние настъпва в рамките на 3 дни. Бионаличността се понижава с 30%, ако пациентът приема таблетките с изменено освобождаване на празен стомах, поради това, лекарството трябва да се приема по време на хранене.

### 5.2.2 Проникване в тъканите

Концентрациите на кларитромицин в тъканите са около 10 пъти по-високи от тези в серума. Високи концентрации са открити в белите дробове (8,8 mg/kg), сливиците (1,6 mg/kg), лигавицата на носа, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, спутума и средното ухо. Свързването на кларитромицин със серумните протеини е слабо и обратимо.

### 5.2.3 Метаболизъм и елиминиране

Кларитромицин се метаболизира в черния дроб. Открити са най-малко 7 метаболити. Най-важен е 14-хидроксикларитромицин. Плазменият полуживот при еднократен дневен прием от 500 mg е 5,5 часа за кларитромицин и 9,3 часа за 14-хидроксикларитромицин. Около 40% от кларитромицин се елиминира с урината и до 30% с фекалиите.

### 5.2.4 Влияние на възрастта или заболяването върху фармакокинетиката

*Пациенти в старческа възраст:* Резултатите показват, че не се налага коригиране на дозите при пациенти в старческа възраст, освен когато тяхната бъбречна функция е силно нарушена.  
*Влияние на болестта върху фармакокинетиката:* След поглъщането на 200 mg кларитромицин, е наблюдавано повишаване на максималната концентрация и AUC и намаление на елиминирането на кларитромицин при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Тези резултати показват, че е необходимо намаляване на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Така таблетките с изменено освобождаване не са подходящи за пациенти с креатининов клирънс е по-малко от 0,5 ml/s (30 ml/min). При тези пациенти трябва да се прилагат кларитромицин таблетки с незабавно освобождаване, които позволяват коригиране на дозата.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност са показали ниска токсичност на кларитромицин при лабораторни животни. Отчетени са стойности LD<sub>50</sub> от 1,5 до повече от 5,0 g/kg след перорален прием и от 0,7 до повече от 5,0 g/kg след парентерално приложение. Многократното приложение на много големи дози показва, че кларитромицин има хепатотоксични и нефротоксични ефекти и увреждащо действие върху стомашно-чревния тракт. Въпреки, че е установена връзка между кларитромицин и ефекти върху ембрионалното развитие, не са наблюдавани тератогенни ефекти. Няколко *in vitro* и *in vivo* тестове са показали, че кларитромицин няма мутагенен потенциал. Проучвания за канцерогенност не могат да бъдат намерени в литературата. Някои лекарствени форми причиняват локално дразнене. Кларитромицин не води до образуването на специфични антигени.



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев алгинат  
натриево калциев алгинат  
лактоза монохидрат  
повидон  
полисорбат 80  
силициев диоксид, колоиден безводен  
талк  
магнезиев стеарат  
хипромелоза  
оцветител хинолиново жълто (E104)  
титанов диоксид (E171)  
пропилен гликол

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 5 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 7 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 14 таблетки с изменено освобождаване в кутия.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

П 8941/04.05.2004 год.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

04.05.2004 год.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август 2009 год.

