

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20010512

26/ММ Мб-46164/69

21-06-2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацид SR 500 mg таблетки с изменено освобождаване

Klacid SR 500 mg modified-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка таблетка съдържа 115 mg лактоза и 15,3 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване.

Таблетките са жълти на цвят и с овална форма.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Клацид таблетки с изменено освобождаване се прилага за лечение на инфекции причинени от чувствителни микроорганизми, като:

- Инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност)
- Инфекции на горните дихателни пътища (напр. синусит, фарингит)
- Инфекции на кожата и меките тъкани, (напр. фоликулит, целулит, еризипел) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност)
- Лечение на одонтогенни инфекции

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни

Обичайната препоръчвана доза Клацид таблетки с изменено освобождаване при възрастни и деца на и над 12 годишна възраст е 500 mg веднъж дневно приет с храна. При по-тежки инфекции дозата може да се повиши до 1 000 mg веднъж дневно (2 x 500 mg). Обичайната продължителност на лечението е 5 до 14 дни, с изключение на пневмонии придобити в обществото и синусит, които изискват терапия от 6 до 14 дни.

##### Одонтогенни инфекции

При лечение на одонтогенни инфекции, обичайната доза Клацид таблетки с изменено освобождаване е 500 mg веднъж дневно за 5 дни.

Таблетката Клацид с изменено освобождаване не трябва да се чупи или дъвче



### Бъбречно увреждане

Клацид таблетки с изменено освобождаване не трябва да се използва при пациенти със значително бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), тъй като подходящо намаление на дозата не е възможно при прилагането на този лекарствен продукт. При тези пациенти може да се приложи Клацид таблетки с незабавно освобождаване (вж. точка 4.3). При пациенти с умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min) трябва да се прилага 50 % намаление на дозата, което представлява максимална доза от една таблетка Клацид с изменено освобождаване на ден.

### Педиатрична популация

Употребата на Клацид таблетки с изменено освобождаване не е проучвана при деца под 12 годишна възраст.

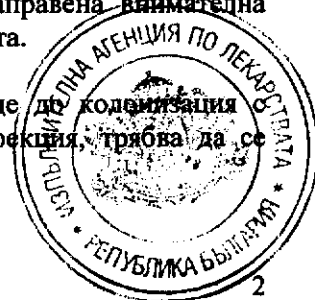
### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
- Едновременно приложение на Клацид с някое от следните лекарства е противопоказано: астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид, терфенадин, тъй като това може да доведе до удължаване на QT и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на Клацид с тикагрелор или ранолазин.
- Едновременно приложение на Клацид с ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) е противопоказано, тъй като това може да доведе до повишена ерго токсичност (вж. точка 4.5).
- Едновременно приложение на Клацид и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).
- Клацид не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT (вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително *torsades de pointes* (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Клацид не трябва да се дава на пациенти с хипокалиемия (риск от удължаване на QT-интервал).
- Клацид не трябва да се използва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в комбинация с бъбречно увреждане.
- Клацид не трябва да се прилага едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), които се метаболизират основно от CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори Клацид не трябва да се употребяват едновременно с колхицин (вж. точка 4.4 и 4.5).
- Тъй като дозата не може да бъде намалена на по-малко от 500 mg на ден, приложението на Клацид таблетки с изменено освобождаване е противопоказано при пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min. Всички други лекарствени форми могат да бъдат използвани при тази група пациенти.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарят не трябва да предписва Клацид на бременни жени без да е направена внимателна преценка на ползата и риска, особено през първите три месеца на бременността.

Дълготрайната употреба, както и при други антибиотици, може да доведе до колонизация на повишен брой не чувствителни бактерии и гъби. Ако се появи суперинфекция, трябва да се започне подходяща терапия.



Повишено внимание се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

При приложение на Клацид 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. В някои случаи е докладвана чернодробна недостатъчност с фатален изход и обикновено е свързана със сериозни придружаващи заболявания и/или съпътстващи лекарствени средства. Пациентите трябва да прекъснат незабавно приема на Клацид ако се развият признаци и симптоми на хепатит, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж, или напрегнат корем.

Псевдомембранозен колит е съобщаван при почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително макролиди и може да варира от леко до живото-застрашаващо състояние. *Clostridium difficile*-свързана диария (CDAD) е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително Клацид и може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални лекарствени продукти нарушава нормалната флора на дебелото черво, което може да доведе до свръхрастеж на *C. difficile*. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след приложението на антибиотици. Необходимо е внимателното снемане на медицинска анамнеза, тъй като случаи на CDAD са съобщавани около два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти.

Клацид се отделя главно през черния дроб. Следователно се изисква повишено внимание при назначаване на антибиотика на пациенти с увредена чернодробна функция. Повишено внимание е необходимо и при приложението на Клацид при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

#### Колхицин

По време на пост-маркетинговия период са съобщавани случаи на колхицинова токсичност при едновременното приложение на Клацид и колхицин, особено при пациенти в старческа възраст, като някои от пациентите са били с бъбречна недостатъчност. Докладвани са смъртни случаи при някои пациенти (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на Клацид и колхицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Повишено внимание се препоръчва при едновременното прилагане на Клацид и триазолобензодиазепини, като триазолам и интравенозен или оромуктозен мидазолам (вж. точка 4.5).

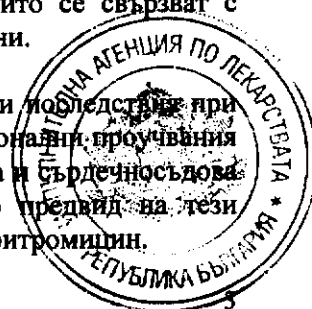
#### Сърдечносъдови събития

Удължаване на QT-интервала, отразяващ ефектите върху реполяризацията на сърцето, които са свързани с риск за развитие на сърдечна аритмия и *torsades de pointes*, са наблюдавани при пациенти лекувани с макролиди, включително кларитромицин (вж. точка 4.8). Поради повишения риск от удължаване на QT-интервала и от камерни аритмии (включително *torsades de pointes*), употребата на кларитромицин е противопоказана: при пациенти, приемащи астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; при пациенти с хипокалиемия; и при пациенти, с анамнеза за удължаване на QT-интервала или за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Кларитромицин, освен това трябва да се използва с повишено внимание при:

- Пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия.
- Пациенти с хипомагниемия.
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, които се свързват с удължаване на QT-интервала, различни от тези, които са противопоказани.

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последици при прилагане на макролиди, са показали различни резултати. Някои неинтервенционни 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

Поради засилващата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди е необходимо предварително тестване за резистентност при изписване на Клацид за пневмонии придобити в обществото. При вътрешболнични пневмонии Клацид трябва да се използва с допълнителни подходящи антибиотици.

### Кожни и меко-тъканни инфекции с лека до умерена тежест

Тези инфекции най-често се причиняват от *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, като и двата причинителя могат да бъдат резистентни на макролиди. Затова е необходимо да се проведат тестове за чувствителност. В случаи, когато бета-лактамни антибиотици не могат да бъдат използвани (напр. алергия), други антибиотици като клиндамицин може да бъдат лекарство на пръв избор. В момента само за макролидите се счита, че имат роля при някои кожни и меко-тъканни инфекции причинени от *Corynebacterium minutissimum*, акне вулгарис и еризипел, и в случаи, където не може да се използва пеницилиново лечение.

Терапията с Клацид трябва да се преустанови незабавно и подходящо лечение трябва да се започне спешно при сериозни остри реакции на свръхчувствителност, като анафилаксия, тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), синдром на *Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза и DRESS.

Клацид трябва да се използва с повишено внимание при приложение с лекарства, които индуцират цитохром CYP3A4 ензима (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание така също и поради възможността за кръстосана резистентност между Клацид и други макролиди, както и с линкомицин и клиндамицин.

### HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици):

Едновременно приемане на Клацид с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание, когато се изписва Клацид с други статини. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали Клацид и статини. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия. В случаи когато едновременната употреба на Клацид със статини не може да се избегне, препоръчва се да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин) (вж. точка 4.5).

### Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

Едновременното приемане на перорални хипогликемични лекарства (като сулфанилурей) и/или инсулин с Клацид може да доведе до значима хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата.

### Перорални антикоагуланти

Съществува риск от сериозна хеморагия и значително повишаване на INR и протромбиновото време, когато варфарин и Клацид се прилагат едновременно. INR и протромбиновото време трябва да се проследяват често в периода на едновременен прием на перорални антикоагуланти и Клацид.

### Помощни вещества

Клацид таблетки с изменено освобождаване съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна нетолерантност, Lapp дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарствения продукт.

Клацид таблетки с изменено освобождаване съдържат 15,3 mg натрий на таблетка. Ако пациентите получават две таблетки с изменено освобождаване веднъж дневно, количеството прет натрий (общо 30,6 mg на доза) е еквивалентно на 1,5% от препоръчвания от C30 максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.



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

**Приложението на представените по-долу лекарствени продукти е строго противопоказано поради възможността от появата на тежки ефекти на лекарствени взаимодействия:**

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

Докладвани са повишени нива на цизаприд при пациенти, лекувани едновременно с цизаприд и Кладид. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, вкл. камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно Кладид и пимозид (вижте точка 4.3).

Докладвано е, че макролидите повлияват метаболизма на терфенадин, което води до повишаване на плазмените му нива и се свързва със сърдечни аритмии като удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия, камерна фибрилация и камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В клинично изпитване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на Кладид и терфенадин е довело от двукратно до трикратно повишаване на серумните нива на киселия метаболит на терфенадин и до удължаване на QT-интервала, който не е довел до каквито и да е клинично значими ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при едновременно лечение с астемизол и други макролиди

##### Ерго алкалоиди

Пост-маркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на Кладид и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготаминова токсичност, характеризираща се с вазоспазм и исхемия на крайниците и други тъкани, включително централната нервна система. Едновременното приложение на Кладид и ерго алкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

##### Перорален мидазолам

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

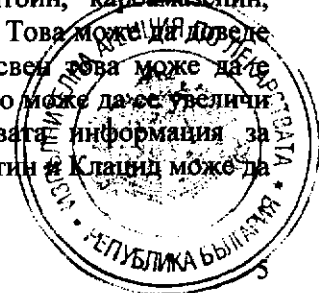
##### HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на Кладид с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират основно от CYP3A4 и Кладид повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали едновременно Кладид и тези статини. Ако лечението с Кладид не може да се избегне, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекъсната.

Необходимо е повишено внимание при предписването на Кладид със статини. В случаи когато едновременната употреба на Кладид със статини не може да се избегне, препоръчва се да се изпише най-ниската регистрирана доза на статин. Може да се обмисли използването на статин, който не зависи от метаболизма на CYP3A (напр. флувастатин). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

##### Ефект на други лекарствени продукти върху Кладид

Лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да индуцират метаболизма на Кладид. Това може да доведе до субтерапевтични нива на Кладид, водещо до намалена ефикасност. Освен това може да се наблюдава и обратен ефект, който може да се увеличи поради инхибицията на CYP3A4 от Кладид (вижте също продуктовата информация за приложените CYP3A4 инхибитори). Едновременното приложение на рифабутин и Кладид може да



доведе до повишаване серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на Кладид, едновременно с повишен риск от увеит.

За представените по-долу лекарства е известно или се предполага, че повлияват циркулиращите концентрации на Кладид; може да е необходима промяна в дозата на Кладид или обмислянето на алтернативно лечение:

#### Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром Р 450 системата като ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да засилят метаболизма на Кладид и така да понижат плазмените му нива, като повишават тези на 14(R)-хидрокси-кларитромицин (14-ОН-кларитромицин), който е също микробиологично активен метаболит. Тъй като микробиологичната активност на Кладид и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният ефект може да бъде нарушен при едновременно прилагане на Кладид и ензимни индуктори.

#### Етравирин

Експозицията на Кладид е била понижена от етравирин; обаче концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са били повишени. Поради това, че 14-ОН-кларитромицин има редуцирана активност към *Mycobacterium avium complex* (MAC), общата активност към този патоген може да бъде нарушена; затова трябва да се имат предвид алтернативи на Кладид за лечение на MAC.

#### Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и Кладид 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средните минимални равновесни концентрации ( $C_{\min}$ ) на Кладид и площта под кривата (AUC), съответно с 33% и 18%. Равновесните концентрации на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин не са променени значително при едновременното приложение с флуконазол. Не се налага адаптиране на дозата на Кладид.

#### Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че едновременно приемане на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и Кладид 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на Кладид. Максималната концентрация ( $C_{\max}$ ) на Кладид се повишава с 31%,  $C_{\min}$  се повишава с 182% и площта под кривата (AUC) – с 77% при едновременно приемане на ритонавир. Наблюдавано е пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на Кладид, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага намаляване на дозата. Въпреки това, при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се обмисли следното: при пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min дозата на Кладид трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата на Кладид трябва да се намали със 75%. Дози по-високи от 1 g дневно не трябва да се прилагат заедно с ритонавир.

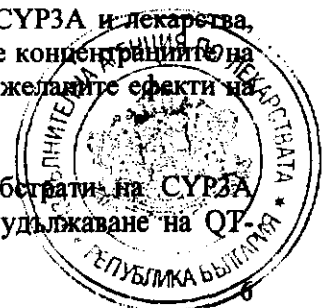
Подобно адаптиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен подобрител с други HIV протеазни инхибитори, включително атазанавир и саквинавир (вижте по-долу точка Двупосочни фармакокинетични взаимодействия).

#### Ефекти на Кладид върху други лекарства

##### Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на Кладид, за който е известно, че инхибира CYP3A и лекарства, метаболизиращи основно с помощта на CYP3A може да доведе до повишаване концентрациите на тези лекарства, което да повиши или удължи, както терапевтичния, така и нежеланите ефекти на едновременно прилаганото с Кладид лекарство.

Употребата на Кладид е притивопоказана при пациенти, получаващи субстрати на CYP3A астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин, поради риск от удължаване на QT.



интервала и сърдечни аритмии, включващи камерна тахикардия, камерна фибрилация и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3 и 4.4).

Употребата на Кладид също е противопоказана с ергоалкалоиди, перорален мидазолам, инхибитори на HMG CoA редуктаза, метаболизиращи основно от CYP3A4 (напр. ловастатин и симвастатин), колхицин, трикаргелор и ранолазин (вж. точка 4.3).

Необходимо е внимание когато Кладид се прилага едновременно с други лекарства, за които се знае, че са субстрати на ензим CYP3A, особено ако субстрата на CYP3A има тесни терапевтични граници (напр. карбамазепин) и/или субстрата се метаболизира екстензивно от този ензим. Може да се обмисли корекция на дозата, и когато е възможно, да се проследяват внимателно серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират от CYP3A, при пациенти, които получават едновременно кларитромицин. Лекарства или лекарствени класове, за които се знае или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим включват (но този списък не е изчерпателен) алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенозен), омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), хинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, тиазолам и винбластин.

Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от цитохром P450 системата, са фенитоин, теофилин и валпроат.

#### Антиаритмици

Съществуват постмаркетингови съобщения за *torsades de pointes*, настъпващи при едновременно приложение на Кладид и хинидин или дизопирамид. При едновременно прилагане на Кладид с тези лекарства, електрокардиограмите трябва да се наблюдават за удължаване на QT-интервала. По време на лечението трябва да се мониторира серумните нива на лекарствата.

Докладвани са постмаркетингови съобщения за хипогликемия при едновременно приложение на Кладид и дизопирамид. Следователно трябва да бъдат мониторираны нивата на кръвната захар при едновременното приложение на Кладид и дизопирамид.

#### Перорални хипогликемични лекарства/инсулин

При някои хипогликемични лекарства като натеглинид и репаглинид може да се включи инхибицията на CYP3A ензимите от Кладид и това може да причини хипогликемия при едновременно приемане. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкозата.

#### Омепразол

Кладид (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 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  и  $t_{1/2}$  се увеличават с 30%, 89% и 34%, съответно) при едновременно прилагане на Кладид. Средната 24-часова стойност на pH е била 5,2, когато омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5,7, когато омепразол е бил прилаган с Кладид.

#### 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 Кладид. Едновременното приложение на Кладид със силденафил, тадалафил и варденафил, обикновено води до повишаване експозицията на фосфодиестеразния инхибитор. При едновременното приложение на силденафил, тадалафил и варденафил с Кладид трябва да се обмисли възможността за понижаване на тяхната доза.

#### 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 Кладид.



### Толтеродин

Метаболизмът на толтеродин се осъществява предимно чрез 2D6 изоформата на цитохром P450 (CYP2D6). Въпреки това, при популацията с липса на CYP2D6, е установено че метаболизмът се извършва с помощта на CYP3A. При тази група, инхибирането на CYP3A води до значително повишаване на серумни концентрации на толтеродин. Може да е необходимо намаляване дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като Класид при популацията на слабо метаболизиращи чрез CYP2D6.

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

Когато мидазолам се прилага заедно с Класид таблетки (500 mg два пъти дневно), AUC на мидазолам е повишено 2,7-пъти след интравенозно приложение на мидазолам. При интравенозно приложение на мидазолам с Класид, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата. Приложението 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 трябва да се приложат и по отношение на другите бензодиазепини, метаболизиращи от CYP3A, включително триазолам и алпразолам. При бензодиазепините, чието елиминиране не е зависимо от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква клинично значимо взаимодействие с Класид.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното приложение на Класид и триазолам. Препоръчва се проследяване на пациентите по отношение на повишаване на фармакологичните ефекти върху ЦНС.

### Други лекарствени взаимодействия

#### Колхицин

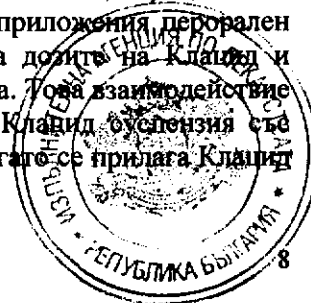
Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксната транспортна система P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че Класид и други макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на Класид и колхицин, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от Класид може да доведе до повишаване експозицията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

#### Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксната транспортна система P-гликопротеин (Pgp). Известно е, че Класид инхибира Pgp. При едновременното приложение на Класид и дигоксин, инхибирането на Pgp от Класид може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на повишение на серумни концентрации на дигоксин при пациентите, приемащи Класид 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 пациентите, приемащи едновременно дигоксин и Класид.

#### Зидовудин

Едновременното перорално приложение на Класид таблетки и зидовудин при HIV-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Изглежда че Класид повлиява резорбцията на едновременно приложените перорални зидовудин. Това взаимодействие може да се избегне чрез разделяне на дозите на Класид и зидовудин за постигане на 4-часови интервали между приема на лекарствата. Това взаимодействие не се появява при педиатрични HIV-инфектирани пациенти, приемащи Класид буспезия със зидовудин или дидеоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, когато се прилага Класид чрез интравенозна инфузия.



### Фенитоин и валпроат

Налице са спонтанни или публикувани доклади за взаимодействия на CYP3A4 инхибитори, включително Класид с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A4 (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчват се определяне на серумните нива за тези лекарства, когато се прилагат едновременно с Класид. Докладвани са повишени серумни нива.

### Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

#### Атазанавир

Класид и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и съществуват данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на Класид (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение експозицията на Класид и 70% понижение на експозицията 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на Класид, не се налага понижаване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациентите с умерена увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 до 60 ml/min), дозата на Класид трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на Класид трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на Класид. Дози на Класид, по-високи от 1 000 mg дневно не трябва да се прилагат заедно с протеазни инхибитори.

#### Блокери на калциевите канали

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на Класид и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на Класид, както и на блокерите на калциевите канали може да се увеличат, което се дължи на взаимодействието им. Хипотония, брадиаритмия и лактатна ацидоза са били наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно Класид и верапамил.

#### Итраконазол

Класид и итраконазол са субстрати и инхибитори на CYP3A, което води до двупосочно взаимодействие. Класид може да повиши плазмените нива на итраконазол, а итраконазол може да повиши плазмените нива на Класид. Пациентите, приемащи едновременно итраконазол и Класид трябва да бъдат редовно проследявани за признаци или симптоми на повишен или удължен фармакологичен ефект.

#### Саквинавир

Класид и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са доказани наличието на двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на Класид (500 mg два пъти дневно) и саквинавир (меки желатинови капсули, 1 200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци е довело до стойности в равновесно състояние на AUC и  $C_{max}$  на саквинавир, съответно 177% и 187% по-високи от тези при самостоятелното приложение на саквинавир. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  на Класид са били с около 40% по-високи в сравнение с тези при самостоятелното приложение на Класид. Не се налага промяна на дозата при едновременното приложение на двете лекарства за ограничен период от време в проучваните дози/лекарствени форми. 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 от проучванията върху лекарствените взаимодействия при самостоятелно приложението на саквинавир може да не са показателни по отношение на наблюдаваните ефекти при лечението със саквинавир/ритонавир. При едновременното приложение на саквинавир с ритонавир, трябва да се имат предвид потенциалните ефекти на ритонавир върху Класид (вж. точка 4.5).

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

### Бременност



Безопасността на Кладид по време на бременност не е установена. Поради това по време на бременност Кладид не се препоръчва без да е внимателно направена оценка на ползата спрямо риска.

#### Кърмене

Безопасността на Кладид по време на кърмене не е установена. Кладид се отделя в кърмата при човека.

#### Фертилитет

Проучванията при плъхове не показват данни за вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

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

Няма данни за влиянието на Кладид върху способността за шофиране или работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност, вертиго, обърканост и дезориентация.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с терапията с Кладид при възрастни и педиатрична популация са коремна болка, диария, гадене, повръщане и променен вкус. Тези нежелани реакции обикновено са леки по интензивност и са в съответствие с познатия профил на безопасност на макролидните антибиотици.

Няма значима разлика в честотата на тези стомашно-чревни нежелани реакции по време на клинични проучвания между популациите пациенти с или без предшестващи микобактериални инфекции.

Следващата таблица показва докладваните нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит с Кладид гранули за перорална суспензия, таблетки с изменено освобождаване, филмирани таблетки и прах за инфузионен разтвор.

Реакциите, считани като поне възможно свързани с Кладид са показани по системно-органна класификация и определени по честота като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота (нежелани реакции от постмаркетинговия период; честотата не може да се определи от наличните данни). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната сериозност, там където сериозността може да бъде оценена.

MedDRA-база данни на Системо- органични класове	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	С неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Целулит <sup>1</sup> , кандидиаза, гастроентерит <sup>2</sup> , инфекция <sup>3</sup> , вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел,
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения <sup>4</sup> , тромбоцитемия <sup>3</sup> , еозинофилия <sup>4</sup>	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактоидна реакция <sup>1</sup> ,	Анафилактична реакция, ангиоедем



			свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност <sup>3</sup> ,	Психотични нарушения, обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинации, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия главоболие, променен вкус	Загуба на съзнание <sup>1</sup> , дискинезия <sup>1</sup> , замаяност, сънливост, тремор	Конвулсии, агеузия, паросмия, аносмия, парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушения на слуха, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест <sup>1</sup> , предсърдно мъждене <sup>1</sup> , удължен QT в ЕКГ, екстрасистоли <sup>1</sup> , палпитации	<i>Torsade de pointes</i> , камерна тахикардия, камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация <sup>1</sup>		Хеморагия
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Астма <sup>1</sup> , епистаксис <sup>2</sup> , белодробен емболизъм <sup>1</sup>	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит <sup>1</sup> , гастроэзофагеална рефлуксна болест <sup>2</sup> , гастрит, прокталгия <sup>2</sup> , стоматит, глосит, констипация, подуване на корема <sup>4</sup> , сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Абнормен чернодробен функционален тест	Холестаза <sup>4</sup> , хепатит <sup>4</sup> , повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза <sup>4</sup>	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит <sup>1</sup> , сърбеж, уртикария, макуло-папулозен обрив <sup>3</sup>	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми



				(DRESS), акне, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми <sup>3</sup> , мускуло-скелетна скованост <sup>1</sup> , миалгия <sup>2</sup>	Миопатия, рабдомиолиза <sup>2**</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта <sup>1</sup> , увеличение на уреята в кръвта <sup>1</sup>	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , възпаление на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Неразположение <sup>4</sup> , повишена температура <sup>3</sup> , астения, гръдна болка <sup>4</sup> , втрисане <sup>4</sup> , умора <sup>4</sup>	
Изследвания			Абнормно отношение албумин глобулин <sup>1</sup> , повишение на алкалната фосфатаза в кръвта <sup>4</sup> , повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта <sup>4</sup>	Повишен INR, удължено протромбиново време, абнормен цвят на урина

\* Поради това, че тези реакции да докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се предположи тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с експозицията към лекарството. Експозицията на пациентите се предполага да е по-голяма от 1 милиард дни пациенто-лечение за Кладид.

\*\* В някои от докладите за рабдомиолиза, Кладид е прилаган едновременно с други лекарства, за които е известно, че са свързани с появата на рабдомиолиза (като статини, фибрати, колхицин или алопуринол).

<sup>1</sup> НЛР докладвани само за прах за инфузионен разтвор

<sup>2</sup> НЛР докладвани само за таблетки с изменено освобождаване

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

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

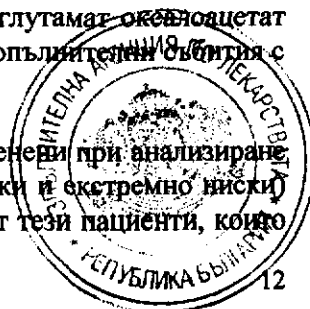
Честотата, вида и тежестта на нежеланите лекарства при деца се очаква да бъдат същите както при възрастни.

#### Имунокомпрометирани пациенти

При пациенти със СПИН и други имунокомпрометирани пациенти, лекувани с по-високи перорални дози Кладид за продължителен период за микобактериални инфекции, често е било трудно да се отличат нежеланите реакции, свързани с Кладид от симптомите на СПИН или интеркурентно заболяване.

При възрастни пациенти, лекувани с Кладид 1 000 mg обща дневна доза, най-често докладваните нежелани реакции са гадене, повръщане, промяна на вкуса, коремна болка, диария, обриви, флатуленция, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишени серумна глутамат оксалоацетат трансaminaза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансaminaза (SGPT). Допълнителни събития с по-ниска честота са задух, безсъние и сухота в устата.

При тези имунокомпрометирани пациенти лабораторните показатели са оценени при анализиране на тези стойности без включване на големите отклонения (екстремно високи и екстремно ниски) за конкретното изследване. На базата на тези критерии, около 2% до 3% от тези пациенти, които



получават 1 000 mg Класид дневно са имали сериозно повишени нива на SGOT и SGPT и абнормно нисък брой бели кръвни клетки и тромбоцити. Нисък процент пациенти са имали повишени нива на урея.

#### 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +35 928903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

Получените съобщения показват, че приема на големи количества Класид може да доведе до появата на стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполярно разстройство, приел 8 g Класид е наблюдавано последващо нарушение на менталните функции, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

#### Лечение

Нежеланите ефекти, придружаващи предозирането, трябва да се лекуват със своевременно елиминиране на неабсорбираното лекарство и поддържащи мерки. Както при останалите макролиди, не се очаква серумните нива на кларитромицин да се повлияят значително при хемодиализа или перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

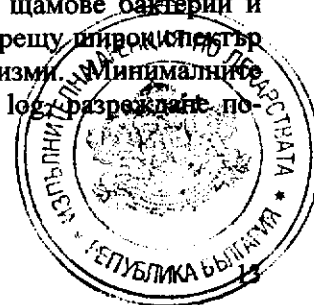
Фармакотерапевтична група: анти-бактериални лекарствени продукти за системно приложение, макролиди, АТС код: J01FA09.

Кларитромицин е полусинтетичен макролиден антибиотик получен чрез замяна на  $\text{CH}_2\text{O}$  група с хидроксилна (ОН) група на позиция 6 от еритромицино лактонен пръстен. По-конкретно кларитромицин е 6-О-метил еритромицин А. Белият до почти бял антибиотичен прах е горчив, практически без миризма, по същество неразтворим във вода и слабо разтворим в етанол, метанол и ацетонитрил. Неговото молекулно тегло е 747,96.

#### Микробиология

Кларитромицин упражнява антибактериалното си действие чрез свързване с 50S рибозомната субединица на чувствителните бактерии и потиска протеиновата синтеза.

Кларитромицин демонстрира отлична *in vitro* активност срещу стандартни щамове бактерии и клинични изолати. Той притежава много мощно антибактериално действие срещу широк спектър от аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни организми. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) на кларитромицин като цяло са с едно  $\log_2$  разреджение по-силни от МИК на еритромицин.



*In vitro* данните също показват, че кларитромицин има отлична активност срещу *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Той е бактерициден за *Helicobacter pylori*; тази активност на кларитромицин е по-висока при неутрално рН, отколкото при кисело рН. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че този антибиотик има активност срещу клинично значими микобактериални видове. *In vitro* данните показват, че *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* видовете и други не ферментиращи лактоза Грам-отрицателни бактерии не са чувствителни към кларитромицин.

Кларитромицин е показал активност срещу повечето щамове на следните микроорганизми както *in vitro*, така и при клинични инфекции, както е описано в точка 4.1:

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Listeria monocytogenes*

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Legionella pneumophila*

Други микроорганизми

*Mycoplasma pneumoniae*  
*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

Микобактерии

*Mycobacterium leprae*  
*Mycobacterium kansasii*  
*Mycobacterium chelonae*  
*Mycobacterium fortuitum*  
*Mycobacterium avium complex* (MAC), състоящи се от: *Mycobacterium avium*  
*Mycobacterium Intracellulare*

Бета-лактамазната продукция не трябва да има ефект върху кларитромициновата активност.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Повечето щамове метицилин-резистентни и оксацилин-резистентни стафилококи са резистентни към кларитромицин.

*Helicobacter*

*Helicobacter pylori*

*H. pylori* е изолиран в култури, получени преди терапията, като кларитромицин MIC са определени преди лечението при 104 пациента. От тях четирима пациенти имат резистентни щамове, двама пациенти имат щамове с междинна чувствителност и 98 пациента имат чувствителни щамове. Следните *in vitro* данни са налични, но тяхната клинична значимост не е известна. Кларитромицин показва *in vitro* активност срещу повечето щамове от следните микроорганизми; все пак безопасността и ефективността на кларитромицин при лечение на клинични инфекции, дължащи се на тези микроорганизми, не са установени при задоволителни и добре контролирани клинични изпитвания.

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococci* (Група C,F,G)  
*Viridans група streptococci*



Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Bordetella pertussis*  
*Pasteurella multocida*

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми

*Clostridium perfringens*  
*Peptococcus niger*  
*Propionibacterium acnes*

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Bacteroides melaninogenicus*

Спирохети

*Borrelia burgdorferi*  
*Treponema pallidum*

Кампилобактер

*Campylobacter jejuni*

Основният метаболит на кларитромицин при човека и други примати е микробиологично активният метаболит 14-ОН-кларитромицин. Този метаболит е също толкова активен или 1 до 2 пъти по-малко активен от изходното съединение за повечето организми, с изключение на *H. influenzae*, срещу който е два пъти по-активен. Изходното вещество и 14-ОН метаболитът упражняват адитивен или синергичен ефект върху *H. influenzae in vitro* и *in vivo*, в зависимост от бактериалните щамове.

За кларитромицин е установено, че е два до десет пъти по-активен от еритромицин в няколко експериментални животински инфекциозни модели. Показано е например, че е по-ефективен от еритромицин при миши системни инфекции, миши подкожни абсцеси и миши инфекции на дихателните пътища, причинени от *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*. При морски свинчета с легионелна инфекция този ефект е по-силно изразен; интраперитонеална доза от 1,6 mg/kg/ден кларитромицин е по-ефективна от 50 mg/kg/ден еритромицин.

Тестове за чувствителност

Количествени методи, които изискват измерването на зонов диаметри, дават най-точните преценки за чувствителността на бактериите към антимикробни лекарства. Една препоръчана процедура използва дискове, напоени с 15 µg кларитромицин, за изследване на чувствителността (дифузионен тест на Кърби-Бауер); интерпретирането корелира диаметрите на инхибиторната зона на този дисков тест с МИК стойностите на кларитромицин. МИК стойностите се определят чрез бульонен или агар дилуционен метод.

При тези процедури съобщение от лабораторията за „чувствителни“ показва, че инфектиращият организъм вероятно ще отговори на терапията. Съобщение за „резистентни“ показва, че инфектиращият микроорганизъм вероятно няма да отговори на терапията. Съобщение за „междинна чувствителност“ предполага, че терапевтичният ефект на лекарството може да е несигурен или микроорганизмът ще бъде чувствителен, ако се използват по-високи дози. (Междинната чувствителност също се нарича умерена чувствителност.)

Моля, вижте специфичната информация за Вашата страна или регион относно гранични стойности за чувствителност, резистентност и междинна чувствителност.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция



Кинетиката на орално приложен кларитромицин таблетки с изменено освобождаване е проучена при възрастни хора и сравнена с кларитромицин таблетки 250 mg и 500 mg с незабавно освобождаване. Установено е, че степента на абсорбция е еквивалентна, когато са приложени еквивалентни дневни дози. Абсолютната бионаличност е приблизително 50%. Установена е ниска или липсваща непредвидена акумулация и метаболитната диспозиция не се променя при хора след множество дозирание. Базирано на заключението за еквивалентна степен на абсорбция, следните *in vitro* и *in vivo* данни са приложими към лекарствената форма с изменено освобождаване.

#### Разпределение, биотрансформация и елиминиране

##### *In vitro*

*In vitro* проучвания показват, че свързването на кларитромицин с протеини в човешка плазма е средно около 70% при концентрации от 0,45 до 4,5 µg/ml. Намаление на свързването до 41% при 45,0 µg/ml предполага, че местата на свързване могат да бъдат наситени, но това се случва само при концентрации, далеч надхвърлящи терапевтичните лекарствени нива.

##### *In vivo*

Резултати от проучвания с животни показват, че нива на кларитромицин във всички тъкани, с изключение на централната нервна система, са няколко пъти по-високи от циркулиращите лекарствени нива. Най-високите концентрации обикновено се откриват в черния дроб и белите дробове, където отношенията тъкан към плазма (T/P) достигат 10 до 20.

##### *Здрави индивиди*

При нахранени пациенти, които приемат 500 mg кларитромицин с изменено освобождаване веднъж дневно, пиковите плазмени концентрации в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин са 1,3 и 0,48 µg/ml, съответно. Елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са приблизително 5,3 часа и 7,7 часа, съответно. Когато кларитромицин с изменено освобождаване 1 000 mg се прилага веднъж дневно (2 x 500 mg),  $C_{max}$  в равновесно състояние на кларитромицин и на неговия хидроксилиран метаболит средно са 2,4 µg/ml и 0,67 µg/ml, съответно. Полуживотът на изходното лекарство при 1 000 mg дозово ниво е приблизително 5,8 часа, докато този на 14-ОН-кларитромицин е около 8,9 часа.  $T_{max}$  за 500 mg и 1 000 mg дозите е приблизително шест часа. В равновесно състояние нивата на 14-ОН-кларитромицин не се повишават пропорционално на доза на кларитромицин, а полуживотът на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит е с тенденция да бъде по-дълъг при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин заедно с общото понижение във формирането на 14-хидроксилирани и N-деметилювани продукти при по-високите дози показва, че нелинейният метаболизъм на кларитромицин става по-силно изразен при по-високи дози.

Уринната екскреция представлява приблизително 40% от доза на кларитромицин. Фекалната елиминация представлява приблизително 30%.

##### *Пациенти*

Кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит се разпределят бързо в телесните тъкани и течности. Ограничени данни от малък брой пациенти предполагат, че кларитромицин не достига значими нива в цереброспиналната течност след орални дози (т.е., само 1 до 2% от серумните нива в цереброспиналната течност при пациенти с нормална кръвно-ликворна бариера). Концентрациите в тъканите обикновено са няколко пъти по-високи от серумните концентрации.

##### *Чернодробно увреждане*

В проучване, сравняващо една група от здрави хора с група пациенти с чернодробно увреждане, на които се дават 250 mg кларитромицин с незабавно освобождаване b.i.d. за два дни и единична 250 mg доза на третия ден, плазмените нива в равновесно състояние и системният клирънс за



кларитромицин не се различават значимо между двете групи. За разлика от това концентрациите в равновесно състояние за 14-ОН метаболита са подчертано по-ниски в групата пациенти с чернодробно увреждане. Този намален метаболитен клирънс на изходното лекарство чрез 14-хидроксилиране частично се компенсира от повишение в бъбречния клирънс на изходното лекарство, което има за резултат сравними нива в равновесно състояние на изходното лекарство при чернодробно увредени и здрави индивиди. Тези резултати показват, че не е необходимо коригиране на дозировката при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, но с нормална бъбречна функция.

#### *Бъбречно увреждане*

Проведено е проучване за оценка и сравнение на фармакокинетичния профил на множествени 500 mg орални дози кларитромицин с незабавно освобождаване при хора с нормална и понижена бъбречна функция. Плазмените нива, полуживотът,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  за кларитромицин и неговия 14-ОН метаболит са по-високи и AUC е по-голяма при пациенти с бъбречно увреждане.  $K_{elim}$  и уринната екскреция са по-ниски. Степента на разлика между тези параметри корелира със степента на бъбречно увреждане; колкото по-тежко е бъбречното увреждане, толкова по-значима е разликата (вж. точка 4.3 и 4.2).

#### *Пациенти в старческа възраст*

Проведено е също проучване за оценка и сравнение на безопасността и фармакокинетичните профили на множествени 500 mg орални дози кларитромицин с незабавно освобождаване при здрави мъже и жени в старческа възраст спрямо тези при здрави млади мъже. В по-възрастната група циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна, отколкото при помладата групата, както за изходното лекарство, така и за 14-ОН метаболита. Все пак няма разлика между двете групи, когато бъбречният клирънс се корелира с креатининовия клирънс. Заключение от тези резултати е, че всеки ефект при използването на кларитромицин е свързан с бъбречната функция, а не с възрастта сама по себе си.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Остра, подостра и хронична токсичност

Извършени са проучвания с мишки, плъхове, кучета и/или маймуни с орално приложен кларитромицин. Продължителността на приложение варира от единична орална доза до повторяемо дневно орално приложение за шест последователни месеца.

При проучвания на острата токсичност при мишки и плъхове, умира един плъх, но нито една мишка след единично приложение на 5 g/kg телесно тегло. Следователно медианната летална доза е по-висока от 5 g/kg, най-високата приемлива доза за приложение.

Няма нежелани ефекти дължащи се на кларитромицин при примати, изложени на 100 mg/kg/ден за 14 последователни дни или на 35 mg/kg/ден за един месец. Също така не са наблюдавани нежелани ефекти при плъхове, изложени на 75 mg/kg/ден за един месец, на 35 mg/kg/ден за три месеца или на 8 mg/kg/ден за шест месеца. Кучетата са по-чувствителни към кларитромицин, като толерират 50 mg/kg/ден за 14 дни, 10 mg/kg/ден за един и три месеца и 4 mg/kg/ден за шест месеца без странични ефекти.

Главните клинични белези при токсични дози в тези проучвания, описани горе, включват повръщане, слабост, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, дехидратация и хиперактивност. Две от десетте маймуни, получаващи 400 mg/kg/ден, умират на осмия лечебен ден; жълто оцветени фекалии са отделени в няколко изолирани случаи от някои от оцелелите маймуни, на които е давана доза 400 mg/kg/ден за 28 дни.



Първичният таргетен орган при токсични дозировки за всички видове е черният дроб. Развитието на хепатотоксичност при всички видове се открива чрез ранно повишение на серумните концентрации на алкалната фосфатаза, аланин и аспартат аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза и/или лактат дехидрогеназа. Прекъсването на приема на лекарството обикновено има за резултат връщане до или към нормалните концентрации на тези специфични параметри.

Допълнителни тъкани, които по-рядко се засягат при различните проучвания, включват стомах, тимус и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. Конюнктивална инекция и лакримация, последващи близки до терапевтичните дозировки, са наблюдавани само при кучета. При масивна дозировка от 400 mg/kg/ден някои кучета и маймуни развиват потъмняване на роговицата и/или оток.

#### Фертилност, репродукция и тератогенност

Проучвания за фертилност и репродукция показват, че дневни дозировки от 150 до 160 mg/kg/ден при мъжки и женски плъхове не предизвикват странични ефекти върху половия цикъл, фертилността, раждането и броя и жизнеността на потомството. Две проучвания за тератогенност с плъхове *Wistar (p.o.)* и *Sprague-Dawley (p.o. и i.v.)*, едно проучване с новозеландски бели зайци и едно проучване с маймуни макак не демонстрират каквато и да е тератогенност на кларитромицин. Само в едно допълнително проучване със *Sprague-Dawley* плъхове при подобни дози и практически подобни условия се открива много ниска, статистически незначима честота (приблизително 6%) на сърдечно-съдови аномалии. Тези аномалии изглежда се дължат на спонтанна експресия на генетични промени в колонията. Две проучвания с мишки също показват променлива честота на цепнато небце (3 до 30%) след дози 70 пъти над горната граница на обичайната дневна клинична доза при хора (500 mg два пъти дневно), но не и при 35 пъти максималната дневна клинична доза при хора, което предполага майчина и фетална токсичност, но не тератогенност.

За кларитромицин е показано, че причинява загуба на ембриона при маймуни, когато се прилага приблизително десет пъти над горната граница на обичайната дневна доза при хора (500 mg два пъти дневно), започвайки от 20 гестационен ден. Този ефект се отдава на майчина токсичност на лекарството при много високи дози. Допълнително проучване с бременни маймуни при дозировки приблизително 2,5 до 5 пъти максималната планирана дневна дозировка не показва конкретна опасност за плода.

Доминантен летален тест при мишки, на които са давани 1 000 mg/kg/ден (приблизително 70 пъти максималната дневна клинична доза при хора), е видимо отрицателен за мутагенна активност, а в Сегмент I проучване на плъхове, третирани с до 500 mg/kg/ден (приблизително 35 пъти максималната дневна клинична доза при хора) за 80 дни, не е показано доказателство за функционално увреждане на мъжката фертилност, дължащо се на тази продължителна експозиция на тези много високи дози кларитромицин.

#### Мутагенност

Извършени са проучвания за оценка на мутагенния потенциал на кларитромицин, като са използвани неактивни и активирани плъши чернодробни микрозомни тестови системи (тест на *Ames*). Резултатите от тези проучвания показват липса на доказателство за мутагенен потенциал при лекарствени концентрации от 25 µg/петриева паничка или по-ниски. При концентрация от 50 µg лекарството е било токсично за всички изследвани щамове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Състав на сърцевината на таблетката:



Лимонена киселина  
Натриев алгинат  
Натриево-калциев алгинат  
Лактоза  
Повидон  
Талк  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат

**Състав на покритието на таблетката:**

Хипромелоза  
Полиетилен гликол  
Титанов диоксид  
Сорбинова киселина  
Хинолиново жълто (E104)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

36 месеца.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални температурни условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка за предпазване от светлина.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер, съдържащ 5, 7 или 14 таблетки с изменено освобождаване.  
PVC/PVdC блистерите са запечатани с 20 микрона твърдо, алуминиево фолио и са поставени в картонена кутия, придружени с листовка.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Майлан ЕООД  
Офис сграда „Сердика офиси“  
бул. Ситняково № 48, ет. 7  
1505 София, България

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

Регистрационен номер: 20010517

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



## **УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 05 юни 2001 г.

Дата на последно подновяване: 04 октомври 2011 г.

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

03/2019

