

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацид 250 mg филмирани таблетки

Klacid 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетките са жълти на цвят и с овална форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клацид филмирани таблетки е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, като:

- Инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония);
- Инфекции на горните дихателни пътища (напр. синусит, фарингит) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност);
- Инфекции на кожата и меките тъкани (напр. фоликулит, целулит, еризипел) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност);
- Дисеминирани или локализирани микобактериални инфекции, причинени от *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*. Локализирани инфекции, причинени от *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* или *Mycobacterium kansasii*;
- Профилактика на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* (MAC) при пациенти със СПИН и брой на CD4 лимфоцитите равен или по-нисък от 100/mm³;
- Ерадикация на *Helicobacter pylori* при потисната стомашна киселинност, което води до намаляване честотата на повторна поява на язва на дванадесетопръстника (вж. точка 5.1);
- Лечение на одонтогенни инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната препоръчвана доза на Клацид за възрастни и деца на и над 12 годишна възраст е една таблетка от 250 mg два пъти дневно. При по-тежки инфекции дозировката може да бъде повишена до 500 mg два пъти дневно. Обичайната продължителност на лечението е от 5 до 14 дни, с изключение на лечението на пневмонии придобити в обществото и синусит, които изискват до 14 дни лечение.

Пациенти с микобактериални инфекции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010734
Разрешение №	01-08-2024
ВГ/МА/МР	66180
Одобрение №	



Препоръчваната доза за възрастни с микобактериални инфекции е 500 mg два пъти дневно.

Лечението на дисеминирани инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex* при пациенти със СПИН трябва да продължи до наличие на клиничен и микробиологичен ефект. Класид трябва да се прилага в комбинация с други антимикуобактериални лекарствени продукти.

Лечението на другите нетуберкулозни микобактериални инфекции трябва да продължи по преценка на лекаря.

Профилактика на инфекции от МАС

Препоръчваната доза Класид за възрастни е 500 mg два пъти дневно.

Одонтогенни инфекции

Дозата на Класид за лечение на одонтогенни инфекции е една таблетка от 250 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни.

При пациенти с пептична язва, дължаща се на *H.pylori* инфекция, Класид се прилага в доза 500 mg два пъти дневно в комбинация с други подходящи антимикуобактериални лекарствени продукти и инхибитори на протонната помпа за 7-14 дни, в съответствие с националните и международни препоръки за ерадикация на *H. pylori*.

Пациенти с бъбречни увреждания

При пациенти с бъбречни увреждания с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата на Класид трябва да се намали наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни.

Педиатрична популация

Употребата на Класид 250 mg филмирани таблетки не е проучвана при деца под 12 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на Класид 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 Класид 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 Класид и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.5).
- Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано (вж. точка 4.5).
- Класид не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за удължен QT (включено или документирано придобито удължаване на QT-интервала) или камерна сърдечна аритмия, включително *torsades de pointes* (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Класид не трябва да се прилага на пациенти с електролитни нарушения (хипонатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия), поради риск от удължаване на QT-интервала.
- Класид не трябва да се използва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в



комбинация с бъбречно увреждане.

- Кладид 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 4.4).
- Както и при други мощни CYP3A4 инхибитори Кладид не трябва да се употребяват едновременно с колхицин (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Едновременно приложение на Кладид с тикагрелор, ивабрадин или ранолазин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на антимикробна терапия, като Кладид за лечение на *H.pylori* инфекции може да селектира резистентни организми.

Лекарят не трябва да предписва Кладид на бременни жени без да е направена внимателна оценка на ползите спрямо риска, особено през първите три месеца на бременността.

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

Кладид 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 Кладид при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане.

При приложение на Кладид 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 Кладид 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. *Clostridioides difficile*–свързана диария (CDAD) е съобщаван при приложението на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително Кладид 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 до два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти.

Колхицин

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

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



Сърдечносъдови събития

Удължена сърдечна реполяризация и удължаване на QT-интервала, 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). Следователно, тъй като следните ситуации могат да доведат до повишен риск от камерни аритмии (включително *torsades de pointes*), Кладид трябва да се използва с повишено внимание при следните пациенти:

- Пациенти с исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна недостатъчност, проводни нарушения или клинично значима брадикардия.
- Кладид не трябва да се дава на пациенти с електролитни нарушения, като хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.3).
- Пациенти, приемащи едновременно други лекарствени продукти, които се свързват с удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.5).
- Съпътстващото приложение на Кладид и астемизол, цизаприд, домперидон, пимозид и терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Кладид не трябва да се използва при пациенти с вродено или документирано удължаване на QT-интервала или анамнеза за камерна аритмия (вж. точка 4.3).

Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последствия 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 данни трябва да се балансира с ползите от лечението при предписване на Кладид.

Пневмония

Поради засилващата се резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към макролиди е необходимо предварително тестване за резистентност при изписване на Кладид за пневмонии придобити в обществото. При вътрешболнични пневмонии Кладид трябва да се използва в комбинации 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 първ 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 Кладид 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 кожен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

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

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на Кладид с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание, когато се изписва Кладид с други статини. Допълнително се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия. В случаи когато едновременно се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия. В случаи когато едновременно



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 значителни повишавания на INR и протромбиновото време, когато варфарин и кларитромицин се прилагат едновременно. INR и протромбиновото време трябва да се проследяват често в периода на едновременен прием на перорални антикоагуланти и Клацид.

Трябва да се обръща особено внимание, когато кларитромицин се прилага едновременно с директно действащи перорални антикоагуланти, като дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан, особено при пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на посочените 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 Клацид. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, вкл. камерна тахикардия, камерна фибриляция и *torsades de pointes*. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, приемащи едновременно Клацид 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 фибриляция и камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В едно проучване при 14 здрави доброволци, едновременното приложение на Клацид 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 проявени ефекти. Подобни ефекти са наблюдавани и при едновременно лечение с астемизол и други макролиди

Ерго алкалоиди

Пост-маркетинговите съобщения показват, че едновременното приложение на Клацид 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 Клацид и ерго алкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Перорален мидазолам

Когато мидазолам е бил приеман едновременно с таблетки Клацид (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 Клацид е противопоказано (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Едновременно приемане на Клацид с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като тези статини се метаболизират основно от CYP3A4 и едновременното лечение може да повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от миопатия и значително рабдомиолиза. Докладвани са случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи едновременно



Клацид и тези статини. Ако лечението с Клацид не може да се избегне, терапията с ловастатин или симвастатин трябва да бъде прекъсната.

Необходимо е повишено внимание при предписването на Клацид със статини. 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). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миопатия.

Ефект на други лекарствени продукти върху Клацид

Лекарства, които са индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да индуцират метаболизма на Клацид. Това може да доведе до субтерапевтични нива на Клацид, водещо до намалена ефикасност. Освен това може да е необходимо да се мониторира плазмените нива на CYP3A4 индуктора, които може да се увеличат поради инхибицията на CYP3A4 от Клацид (вижте също продуктова информация за приеманите CYP3A4 инхибитори). Едновременното приложение на рифабутин и Клацид може да доведе до повишаване серумните нива на рифабутин и понижаване на серумните нива на Клацид, едновременно с повишен риск от увеит.

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

Ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Мощни индуктори на цитохром P 450 метаболитната система като ефавиренц, невиварин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могат да засилят метаболизма на Клацид 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 Клацид и 14-ОН-кларитромицин е различна за различните бактерии, желаният терапевтичен ефект може да бъде нарушен при едновременно прилагане на Клацид и ензимни индуктори.

Етравирин

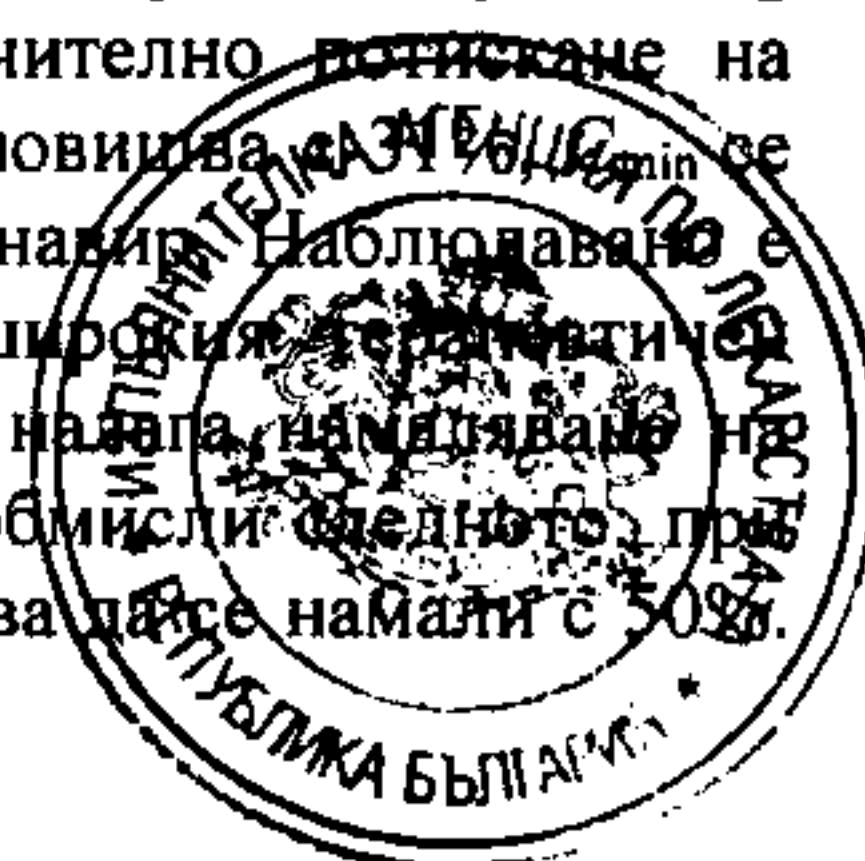
Експозицията на Клацид е била понижена от етравирин; но концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин са били повишени. Поради това, че 14-ОН-кларитромицин има намалена активност към *Mycobacterium avium complex* (MAC), общата активност към този патоген може да бъде нарушена; затова трябва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

Флуконазол

Едновременното приложение на флуконазол 200 mg дневно и Клацид 500 mg два пъти дневно при 21 здрави доброволци е довело до повишаване на средните минимални равновесни концентрации (C_{min}) на Клацид и площ 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 Клацид.

Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че едновременно приемане на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и Клацид 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на Клацид. Максималната концентрация (C_{max}) на Клацид се повишава с 182% и AUC – със 77% при едновременно приемане на ритонавир. Наблюдавано е пълно потискане на образуването на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкия терапевтичен прозорец на Клацид, 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 Клацид трябва да се намали с 50%.



При пациенти с креатининов клирън < 30 ml/min дозата на Кладид трябва да се намали със 75%. Дози на Кладид 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 „Двупосочни фармакокинетични взаимодействия“).

Ефекти на Кладид върху други лекарства

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 тези лекарства.

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

Хидроксихлорохин и хлорохин

Кларитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи тези лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, поради потенциала да индуцират сърдечна аритмия и сериозни нежелани сърдечносъдови събития.

Перорални хипогликемични лекарства/Инсулин

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

Взаимодействия, базирани на CYP3A

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

Съпътстващото приложение на кларитромицин и ломитапид е противопоказано поради възможността за значително повишаване на трансаминазите (вж. точка 4.3).

За следните лекарства или лекарствени класове се знае или се предполага, че се метаболизират от същия CYP3A изоензим: алпразолам, астемизол, карбамазепин, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопирамид, домперидон, ерго алкалоиди, ибрутиниб, ивабрадин, ломитапид, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, перорални антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипични антипсихотици (напр. кветиапин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, симвастатин, такролимус, терфенадин, тиазолам и винбластин, като този списък не е пълен.

Лекарства, които взаимодействат чрез подобни механизми с други изоензими от CYP3A системата, са фенитоин, теофилин и валпроат.

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)



Директно действащите перорални антикоагуланти дабигатран и едоксабан са субстрати за ефлуксния транспортер P-gr. Ривароксабан и апиксабан се метаболизират чрез CYP3A4 и също са субстрати за P-gr. 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).

Кортикостероиди

Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на кларитромицин със системни и инхалаторни кортикостероиди, които се метаболизират главно чрез CYP3A, поради потенциала за повишаване на системната експозиция на кортикостероидите. В случай на съпътстваща употреба, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за системни кортикостероидни нежелани реакции.

Омепразол

Клацид (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 Клацид. Средната 24-часова стойност на pH на стомаха е била 5,2, когато омепразол е бил прилаган самостоятелно и 5,7, когато омепразол е бил прилаган с Клацид.

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

Теофилин, карбамазепин

Резултати от клинични проучвания показват, че съществува умерено, но статистическо значимо ($p \leq 0.05$) повишаване на нивата на циркулиращия теофилин или карбамазепин, когато едно от тези лекарства се прилага едновременно с Клацид.

Толтеродин

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

Триазолбензодиазепини (напр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Когато мидазолам се прилага заедно с Клацид 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 Клацид, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата. Приложението на мидазолам по орален 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, метаболизирани 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 Клацид.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху централната нервна система (ЦНС) (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното приложение на



Клацид 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 ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че Клацид и други макролиди са инхибитори на CYP3A и Pgp. При едновременното приложение на Клацид и колхицин, инхибирането на Pgp и/или CYP3A от Клацид може да доведе до повишаване експозицията на колхицин. Едновременното прилагане на колхицин и Клацид е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Счита се, че дигоксин е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че Клацид инхибира Pgp. При едновременното приложение на Клацид и дигоксин, инхибирането на Pgp от Клацид може да доведе до повишаване експозицията на дигоксин. В постмаркетинговия период също са съобщавани случаи на повишение на серумни концентрации на дигоксин при пациентите, приемащи Клацид 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 Клацид.

Зидовудин

Едновременното перорално приложение на Клацид таблетки и зидовудин при HIV-инфектирани възрастни пациенти може да доведе до понижено равновесно състояние на концентрациите на зидовудин. Тъй като най-вероятно Клацид повлиява резорбцията на едновременно приложения перорален зидовудин, това взаимодействие може да се избегне в голяма степен чрез разделяне на дозите на Клацид и зидовудин за постигане на 4-часови интервали между приема на лекарствата. Това взаимодействие не се появява при педиатрични HIV-инфектирани пациенти, приемащи Клацид суспензия със зидовудин или дидеоксинозин. Това взаимодействие е малко вероятно, когато Клацид се прилага чрез интравенозна инфузия.

Фенитоин и валпроат

Има спонтанни или публикувани съобщения за взаимодействия на CYP3A4 инхибитори, включително Клацид с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от CYP3A4 (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчва се измерване на серумните нива на тези лекарства, когато се прилагат едновременно с Клацид. Съобщавани са повишени серумни нива.

Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

Атазанавир

Клацид и атазанавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и съществуват данни за двупосочно лекарствено взаимодействие. Едновременното приложение на Клацид (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение експозицията на Клацид и 70% понижение на експозицията 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широкия терапевтичен прозорец на Клацид, 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 Клацид трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на Клацид трябва да бъде намалена със 75% при използването на подходяща лекарствена форма на Клацид. Дози на Клацид, 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 Клацид и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, нифедипин) поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на Клацид, 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 лекарствено 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 има данни за 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 Класид по време на бременност не е установена. Въз основа на променливи резултати, получени от проучвания при животни и опита при хора, не може да се изключи вероятността от нежелани реакции върху ембриофеталното развитие. В някои обсервационни проучвания, оценяващи експозицията на кларитромицин през първия и втория триместър, се съобщава за повишен риск от спонтанен аборт в сравнение с неизползването на антибиотик или използването на друг антибиотик през същия период. Наличните епидемиологични проучвания относно риска от сериозни вродени малформации при употребата на макролиди, включително кларитромицин, по време на бременност предоставят противоречиви резултати. Поради това не се препоръчва приемът на Класид по време на бременност без да е внимателно направена оценка на ползите спрямо рисковете.

Кърмене

Безопасността на Класид по време на кърмене не е установена. Класид се отделя в кърмата в малки количества. Изчислено е, че кърмачето, ще получи около 1,7% от дозата кларитромицин, коригираната според теглото на майката.

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 Класид върху способността за шофиране или работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид възможността за проява на замаяност, вертиго, обърканост и дезориентация, които могат да се появят при приема на това лекарство.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

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 изпитвания между популациите пациенти с или без предшестващи микобактериални инфекции.

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

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 ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (нежелани реакции от постмаркетинговия опит; от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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-органни класове	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Целулит ¹ , кандидиаза, гастроентерит ² , инфекция ³ , вагинални инфекции	Псевдомембранозен колит, еризипел,
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения ⁴ , тромбоцитемия ³ , еозинофилия ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Анафилактоидна реакция ¹ , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, понижен апетит	
Психични нарушения		Безсъние	Тревожност, нервност ³ ,	Психотични нарушения, състояние на обърканост, деперсонализация, депресия, дезориентация, халюцинация, необичайни сънища, мания
Нарушения на нервната система		Дисгеузия, главоболие	Загуба на съзнание ¹ , дискинезия ¹ , замаяност, сънливост, тремор	Конвулсии, агитация, паросмия, паростезия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, нарушения на слуха, тинитус	Глухота



Сърдечни нарушения			Сърдечен арест ¹ , предсърдно мъждене ¹ , удължен QT в ЕКГ, екстрасистоли ¹ , палпитации	<i>Torsade de pointes</i> , камерна тахикардия, камерно мъждене
Съдови нарушения		Вазодилатация ¹		Хеморагия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Астма ¹ , епистаксис ² , белодробен емболизъм ¹	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, повръщане, диспепсия, гадене, коремна болка	Езофагит ¹ , гастроезофагеална рефлуксна болест ² , гастрит, прокталгия ² , стоматит, глосит, подуване на корема ⁴ , констипация, сухота в устата, оригване, флатуленция	Остър панкреатит, промени в цвета на езика, промени в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Абнормен чернодробен функционален тест	Холестаза ⁴ , хепатит ⁴ , повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза ⁴	Чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларна жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза	Булозен дерматит ¹ , сърбеж, уртикария, макуло-папулозен обрив ³	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (напр. остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), акне
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни спазми ³ , мускуло-скелетна скованост ¹ , миалгия ²	Рабдомиолиза ^{2**} , миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Увеличение на креатинина в кръвта ¹ , увеличение на уреята в кръвта ¹	Бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инжектиране ¹	Болка на мястото на инжектиране ¹ , възпаление на мястото на инжектиране ¹	Неразположение ⁴ , повишена температура ³ , астения, гръдна болка ⁴ , втрисане ⁴ , умора ⁴	
Изследвания			Абнормно отношение албумин глобулин ¹ , повишение на алкалната	Повишен INR, удължено протромбиново време



			фосфатаза в кръвта ⁴ , повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта ⁴	абнормен цвят на урина
--	--	--	---	------------------------

*Поради това, че тези реакции да докладвани доброволно от популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се предположи надежно 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 Класид.

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

¹ НЛР докладвани само за прах за инфузионен разтвор

² НЛР докладвани само за таблетки с удължено освобождаване

³ НЛР докладвани само за гранули за перорална суспензия

⁴ НЛР докладвани само за 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 за микобактериални инфекции с по-високи перорални дози Класид за продължителен период, често е било трудно да се отличат нежеланите събития, свързани с Класид от симптомите на СПИН или съпътстващото заболяване.

При възрастни пациенти, лекувани с Класид 1 000 mg обща дневна доза, най-често докладваните нежелани събития са: гадене, повръщане, промяна на вкуса, коремна болка, диария, обриви, флатуленция, главоболие, запек, нарушения на слуха, повишени серумна глутамат оксалоацетат трансминаза (SGOT) и серумна глутамат пируват трансминаза (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 (т.е. 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 (ИАЛ)

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

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 осем грама Кладид, е наблюдавано 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 CH_3O 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 $\log_2$ разреждане 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 ферментативни лактозо-отрицателни 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 активността на кларитромицин.

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 МИК 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 на следните микроорганизми; все пак безопасността и ефективността на кларитромицин при лечение на клинични инфекции, дължащи се на тези микроорганизми, не са установени при подходящи 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.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за кларитромицин и са изброени тук: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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

Клинични изпитвания

Helicobacter pylori е силно свързан с пептичната язвена болест. Деветдесет (90) до 100% от пациентите с дуоденални язви са инфектирани с този патоген. Доказано е че, ерадикацията на *H. pylori* намалява честотата на повторна поява на дуоденалната язва, като по този начин намалява необходимостта от поддържаща антисекреторна терапия.

Тройна терапия при дуоденална язвена болест

В добре контролирано двойно сляпо проучване пациенти, с *H. pylori* инфектирана дуоденална язва получават, тройна терапия с кларитромицин 500 mg b.i.d. (два пъти дневно), амоксицилин 1 000 mg b.i.d. и омепразол 20 mg дневно за десет дни или двойна терапия с кларитромицин 500 mg t.i.d. (три пъти дневно) и омепразол 40 mg дневно за 14 дни. *H. pylori* е ерадикиран при 90% от пациентите, получаващи тройна терапия с кларитромицин, и при 60% от пациентите, получаващи двойна терапия.

В независимо проучване пациенти, инфектирани с *H. pylori*, получават терапия за ерадикация с кларитромицин 500 mg b.i.d. в комбинация с амоксицилин 1 000 mg b.i.d. и омепразол 20 mg дневно (Група А) или омепразол 20 mg b.i.d. (Група В) за седем дни. При тези пациенти, които преди това не са лекувани с анти-*H. pylori* терапия, *H. pylori* е ерадикиран при 86% (95% CI=69-95) от пациентите в Група А и при 75% (95% CI=62-85) от пациентите в Група В, като разликата не е била статистически значима.

В отворено проучване *H. pylori* инфектирани пациенти с дуоденална язва или неязвена диспепсия (NUD) получават терапия за ерадикация с кларитромицин 500 mg b.i.d., омепразол 30 mg b.i.d. плюс амоксицилин 1 000 mg b.i.d. за десет дни. При анализа на всички лекувани пациенти *H. pylori* е ерадикиран при 91% от пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Кинетиката на орално приложен кларитромицин е широко проучена при няколко животински вида и при възрастни хора. Тези проучвания показват, че кларитромицин се абсорбира лесно и бързо с абсолютна бионаличност приблизително 50%. Открита е ниска или липсваща непредвидена акумулация, а метаболитната диспозиция не се променя при нито един от видовете след множествено дозиране. Приемът на храна непосредствено преди дозирането повишава бионаличността на кларитромицин средно с 25%. Като цяло това повишение е слабо и трябва да има малка клинична значимост при препоръчаните режими на дозиране. Следователно кларитромицин може да бъде прилаган при наличие или отсъствие на храна.

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

In vitro

In vitro проучвания показват, че свързването на кларитромицин с протеини в човешката плазма, е средно около 70% при концентрации от 0,45 до 4,5 µg/ml. Понижение в 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 нивата 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

С дозиране два пъти на ден от 250 mg, пикова плазмена концентрация в равновесно състояние се достига за два до три дни и средно е 1 µg/ml за кларитромицин и 0,6 µg/ml за 14-ОН-кларитромицин, докато елиминационните полуживоти на изходното лекарство и метаболита са три до четири часа и пет до шест часа, съответно. С дозиране два пъти дневно на 500 mg C_{max} в равновесно състояние за кларитромицин и за неговия хидроксилиран метаболит е получена с петата доза. След петата и седмата дози C_{max} в равновесно състояние за кларитромицин е средно 2,7 и 2,9 µg/ml; за неговия хидроксилиран метаболит е средно 0,88 и 0,83 µg/ml, съответно. Полуживотът на изходното лекарство при дозово ниво 500 mg е 4,5 до 4,8 часа, докато този на 14-ОН-кларитромицин е 6,9 до 8,7 часа. В равновесно състояние нивата на 14-ОН-кларитромицин не се повишават пропорционално на дозата кларитромицин, а полуживота на кларитромицин и неговия хидроксилиран метаболит е с тенденция да бъдат по-дълги при по-високи дози. Това нелинейно фармакокинетично поведение на кларитромицин заедно с общото понижаване във формирането на 14-хидроксилирани и N-деметирирани продукти при по-високи дози показва, че нелинейният метаболизъм на кларитромицин става по-силно изразен при по-високи дози.

При възрастни хора, на които са давани единични орални дози от 250 mg или 1 200 mg кларитромицин, уринната екскреция представлява 37,9% за по-ниската доза и 46,0% за по-високата доза. Фекалната елиминация представлява 40,2% и 29,1% (това включва индивид със само една фекална проба, съдържаща 14,1%) от тези съответни дози.

Пациенти

Кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит се разпределят лесно 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. Примери за тъканните и серумните концентрации са представени по-долу:



КОНЦЕНТРАЦИЯ (след 250 mg на всеки 12 часа)		
Вид тъкан	Тъкан (µg/g)	Серум (µg/ml)
Сливица	1,6	0,8
Бял дроб	8,8	1,7

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо една група от здрави хора с група пациенти с чернодробно увреждане, на които се дават 250 mg кларитромицин b.i.d. за два дни и единична доза от 250 mg на третия ден, плазмените нива в равновесно състояние и системният клирънс на кларитромицин не се различават значимо между двете групи. За разлика от това концентрациите в равновесно състояние на 14-ОН метаболита са подчертано по-ниски при групата с чернодробно увреждане. Този намален метаболитен клирънс на изходното вещество чрез 14-хидроксилиране частично се компенсира от повишение на 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 при индивиди с нормална и понижена бъбречна функция. Плазмените нива, полуживотът, C_{max} и C_{min} за кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит са по-високи и AUC (площ под кривата) 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 4.2).

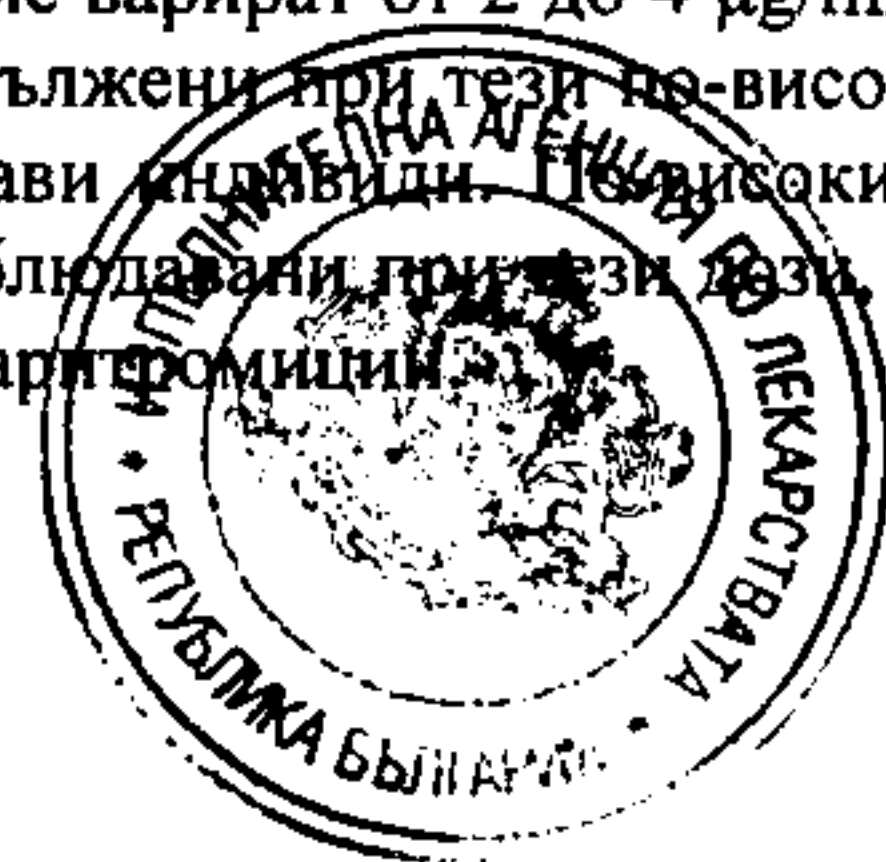
Пациенти в старческа възраст

Проведено е също проучване за оценка и сравнение на безопасността и фармакокинетичните профили на множествени 500 mg орални дози кларитромицин при здрави мъже и жени с старческа възраст спрямо тези при здрави млади мъже. В групата от пациенти в старческа възраст циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна, отколкото при по-младата група, както за изходното лекарство, така и за 14-ОН метаболита. Все пак, няма разлика между двете групи, когато бъбречният клирънс 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.

*Инфекции с *Mycobacterium avium**

Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин, наблюдавани след приложението на 500 mg дози кларитромицин на всеки 12 часа при възрастни пациенти с HIV инфекция, са подобни на тези, наблюдавани при здрави индивиди. Все пак при по-високите дози, които могат да бъдат необходими за лечение на инфекциите с *Mycobacterium avium*, концентрациите на кларитромицин са значително по-високи от тези, наблюдавани при обичайните дози. При възрастни HIV-инфектирани пациенти, приемащи 1 000 и 2 000 mg/ден, разделени на две дози, стойностите на C_{max} на кларитромицин в равновесно състояние варират от 2 до 4 µg/ml и 5 до 10 µg/ml, съответно. Елиминационните полуживоти изглеждат удължени при тези по-високи дози в сравнение с тези, наблюдавани при обичайните дози при здрави индивиди. По-високите плазмени концентрации и по-дългите елиминационни полуживоти, наблюдавани при тези дози, са в съответствие с известната нелинейност във фармакокинетиката на кларитромицин.

Едновременно приложение с Омепразол



Проведено е фармакокинетично проучване с кларитромицин 500 mg три пъти дневно и омепразол 40 mg веднъж дневно. Когато се дава единствено 500 mg кларитромицин на всеки осем часа, средната стойност на C_{max} в равновесно състояние е приблизително 3,8 $\mu\text{g/ml}$, а средната стойност на C_{min} е приблизително 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Средната AUC_{0-8} за кларитромицин е 22,9 $\mu\text{g/час/ml}$. T_{max} и полуживотът са 2,1 и 5,3 часа, съответно, когато кларитромицин се дозира 500 mg три пъти дневно.

В същото проучване, когато кларитромицин 500 mg три пъти дневно се прилага с омепразол 40 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение на полуживота и AUC_{0-24} на омепразола. Общо за всички индивиди средната AUC_{0-24} на омепразол е с 89% по-голяма, а средната хармонична стойност на $T_{1/2}$ на омепразол е с 34% по-голяма, когато омепразол се прилага с кларитромицин, отколкото когато омепразол се прилага самостоятелно. Когато кларитромицин се прилага с омепразол, C_{max} в равновесно състояние, C_{min} и AUC_{0-8} на кларитромицин се повишават с 10%, 27% и 15%, съответно, спрямо достигнатите стойностите, когато кларитромицин се прилага с плацебо.

В равновесно състояние концентрациите на кларитромицин в стомашната лигавица шест часа след дозирането са приблизително 25-пъти по-високи за кларитромицин/омепразол групата в сравнение с групата само с кларитромицин. Шест часа след дозирането средните концентрации на кларитромицин в стомашните тъкани са приблизително 2-пъти по-високи, когато кларитромицин се дава с омепразол, отколкото когато кларитромицин се дава с плацебо.

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.

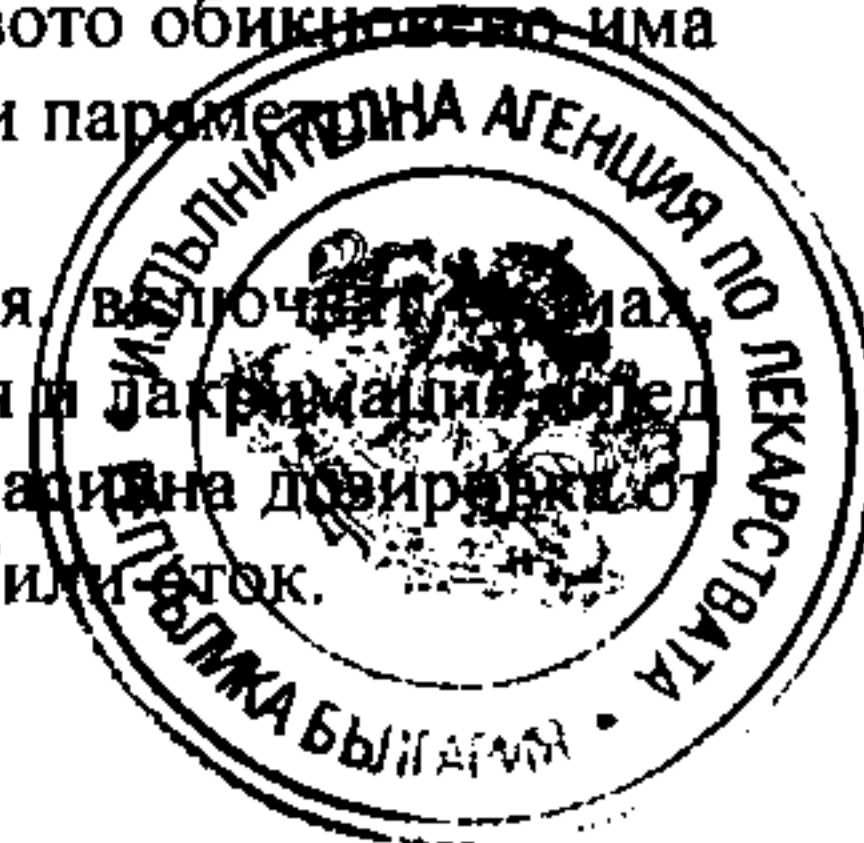
При проучвания на острата токсичност при мишки и плъхове, умира един плъх, но нито една мишка след единично приложение на 5 g/kg телесно тегло. Следователно медианната летална доза е по-висока от 5 g/kg, най-високата приемлива доза за приложение.

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 признаци при токсични дози в проучванията, описани горе, включват повръщане, слабост, намалена консумация на храна и намалено покачване на тегло, саливация, 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 случая 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 тимус и други лимфоидни тъкани, както и бъбреците. Конюнктивална инакция и лагримация, близки до терапевтичните дозировки, са наблюдавани само при кучета. При максимална 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 дози 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 дози от 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:

Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид
Повидон
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат
Талк
Хинолиново жълто (E104 алуминиев лак)

Състав на филмовото покритие на таблетката:



Хипромелоза
Пропилен гликол
Сорбитанов олеат
Титанов диоксид
Сорбинова киселина
Хидроксипропилцелулоза
Ванилин
Хинолиново жълто (E104 алуминиев лак)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер, съдържащ 10, 14 или 28 филмирани таблетки.
Блистерите 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

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: 20010734

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

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2001 г.
Дата на последно подновяване: 4 октомври 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

