

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20010617

BG/HR/HR-46158/60/65

21-06-2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клацид 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензия

Klacid 125 mg/5 ml granules for oral suspension

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от готовата суспензията за перорално приложение съдържат съответно 125 mg кларитромицин (*clarithromycin*).

Всеки 5 ml от готовата суспензия съдържа захароза 550 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Гранулите за приготвяне на пероралната суспензия са бели до почти бели на цвят.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Клацид гранули за перорална суспензия е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, като:

- Инфекции на горните дихателни пътища (напр. фарингит, синусит)
- Инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония) (вж. точки 4.4 и 5.1 относно тестване за чувствителност)
- Остър отит на средното ухо
- Инфекции на кожата и подкожните 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*

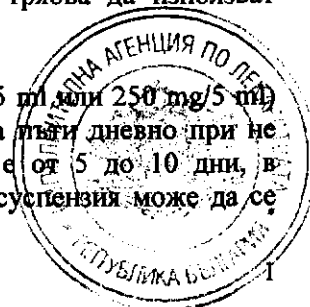
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Деца под 12 годишна възраст*

Клинични проучвания са били проведени при деца от 6 месечна възраст до 12 годишна възраст с кларитромицин суспензия. Следователно, деца под 12 годишна възраст трябва да използват кларитромицин суспензия (гранули за перорална суспензия).

Препоръчаната дневна доза на кларитромицин суспензия за деца (125 mg/5 ml или 250 mg/5 ml) при деца е 7,5 mg/kg два пъти дневно до максимална доза от 500 mg два пъти дневно при не микобактериални инфекции. Обичайната продължителност на лечението е от 5 до 10 дни, в зависимост от причинителя и от тежестта на заболяването. Приготвената суспензия може да се



приеме с или без храна, и може да бъде взета с мляко.

На следващата таблица е представено помощно ръководство за определяне на дозата, въз основа на телесното тегло на детето и концентрацията на суспензията (125 mg/5 ml или 250 mg/5 ml).

<b>РЪКОВОДСТВО ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ, въз основа на телесното тегло</b>		
<b>Тегло*</b>	<b>7,5 mg/kg доза в ml давана два пъти дневно</b>	
<b>Kg</b>	<b>125 mg/5 ml</b>	<b>250 mg /5 ml</b>
8-11	2,5 ml	1,25 ml
12-19	5 ml	2,5 ml
20-29	7,5 ml	3,75 ml
30-40	10 ml	5 ml

\* При деца с тегло под 8 kg, дозата трябва да се определя на база килограм телесно тегло (около 7,5 mg/kg, два пъти дневно).

#### *Дозировка при пациенти с микобактериални инфекции*

При деца с дисеминирани или локализиращи микобактериални инфекции (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), препоръчаната доза е 7,5 до 15 mg/kg кларитромицин два пъти дневно, без да се превишава максимална доза от 500 mg два пъти дневно.

Лечението с кларитромицин трябва да продължи докато има клинична полза. Добавянето на друг антимикобактериален лекарствен продукт може да бъде от полза.

<b>РЪКОВОДСТВО ЗА ДОЗИРАНЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ С МИКОБАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ, въз основа на телесното тегло</b>		
<b>Тегло*</b>	<b>Доза в ml давана два пъти дневно (КЛАРИТРОМИЦИН 250 mg/5 ml)</b>	
<b>Kg</b>	<b>7,5 mg/kg два пъти дневно</b>	<b>15 mg/kg два пъти дневно</b>
8-11	1,25 ml	2,5 ml
12-19	2,5 ml	5 ml
20-29	3,75 ml	7,5 ml
30-40	5 ml	10 ml

\* При деца с тегло под 8 kg, дозата трябва да се определя на база килограм телесно тегло (7,5 mg/kg до 15 mg/kg, два пъти дневно).

#### *Бъбречно увреждане*

При деца с креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, дозата на кларитромицин трябва да бъде намалена наполовина, т.е. до 250 mg дневно, или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции. Дозирането не трябва да продължава повече от 14 дни при тези пациенти.

#### Начин на приложение



За указания относно начина на приготвяне на пероралната суспензия вижте точка 6.6.

### 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).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

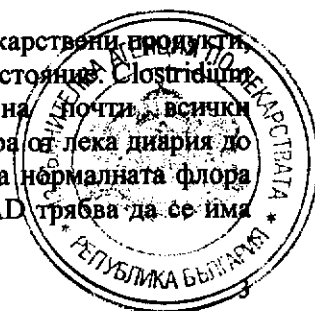
Лекарят не трябва да предписва Клацид на бременни жени без да е направена внимателна преценка на ползата и риска, особено през първите три месеца на бременността.

Дълготрайната употреба, както и при други антибиотици, може да доведе до колонизация с 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 оромукозен 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.

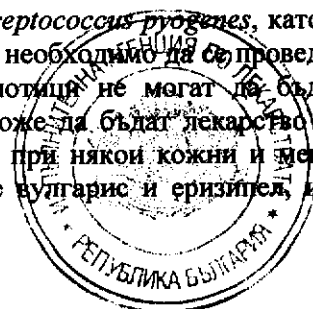
Епидемиологични проучвания, изследващи риска от нежелани сърдечносъдови последствия при прилагане на макролиди, са показали различни резултати. Някои неинтервенционални проучвания са идентифицирали рядък краткосрочен риск от аритмия, инфаркт на миокарда и сърдечносъдова смъртност, свързана с макролиди, включително кларитромицин. Вземането предвид на тези 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 вътреболнични пневмонии Клацид трябва да се използва в комбинация 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 vulgaris 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 гранули за перорална суспензия съдържат захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми като фруктозна нетолерантност, глюкозо-галактозна малабсорбция или захароизомалтазна недостатъчност не трябва да приемат лекарствения продукт.

Когато се предписва на пациенти с диабет, съдържанието на захароза трябва да се взема под внимание.

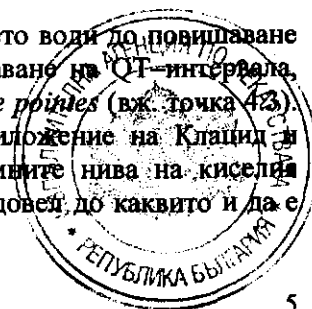
### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

**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 Клацид. 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 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 фибрилация и камерно мъждене и *torsades de pointes* (вж. точка 4.3). В клинично изпитване 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 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 Клацид и ерготамин или дихидроерготамин е свързано с остра ерготаминова токсичност, характеризираща се с вазоспазъм 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 назначаван 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 Клацид повишава техните плазмени концентрации, което повишава риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Докладвани са съобщения за рабдомиолиза при пациенти, приемали 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, който може да се увеличи поради инхибицията на CYP3A4 от Клацид (вижте също продуктовата информация за приложените 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 представените 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 системата 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 ефект може да бъде нарушен при едновременно прилагане на Клацид и ензимни индуктори.

#### Етравирин

Експозицията на Клацид 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 Кларитромицин за лечение на MAC.

#### Флуконазол

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

#### Ритонавир

Фармакокинетично проучване е демонстрирало, че едновременно приемане на ритонавир 200 mg на всеки 8 часа и Кларитромицин 500 mg на всеки 12 часа е довело до значително потискане на метаболизма на Кларитромицин. Максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на Кларитромицин 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 Кларитромицин, 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 Кларитромицин трябва да се намали с 50%. При пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min дозата на Кларитромицин 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 Кларитромицин върху други лекарства

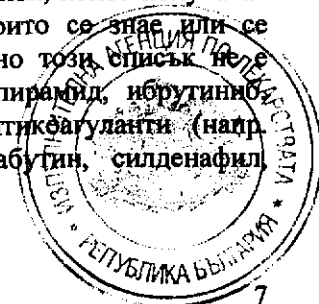
##### Взаимодействия, базирани на CYP3A

Едновременното приложение на Кларитромицин, 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 Кларитромицин лекарство.

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

Необходимо е внимание когато Кларитромицин 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) алпрозолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, ибупрофен, 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 инхибиция 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 статистическо 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 серумни концентрации на толтеродин. Може да е необходимо намаляване дозата на толтеродин в присъствието на CYP3A инхибитори, като Кладид при популацията на слабо метаболизиращи чрез CYP2D6.

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

Когато мидазолам се прилага заедно с Кладид 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 Кладид, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани с оглед евентуална промяна на дозата. Приложението на мидазолам по орорумукозен път, което може да забиколи 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 СУР3А, включително триазолам и алпрозолам. При бензодиазепините, чието елиминирание не е зависимо от СУР3А (темазепам, нитразепам, лоразепам) не се очаква клинично значимо взаимодействие с Кладид.

Има постмаркетингови съобщения за лекарствени взаимодействия и ефекти върху ЦНС (напр. сомнолентност и обърканост) при едновременното приложение на Кладид 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 СУР3А, така и на ефлуксната транспортна система Р-гликопротеин (Pgp). Известно е, че Кладид и други макролиди са инхибитори на СУР3А и Pgp. При едновременното приложение на Кладид и колхицин, инхибирането на Pgp и/или СУР3А от Кладид може да доведе до повишаване експозицията на колхицин. Едновременното прилагане на колхицин и Кладид е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.4).

#### Дигоксин

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

#### Зидовудин

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

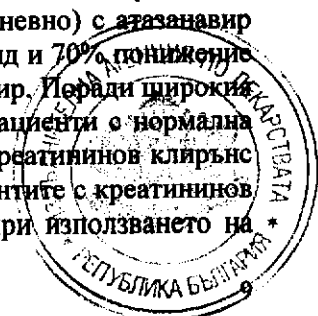
#### Фенитоин и валпроат

Налице са спонтанни или публикувани доклади за взаимодействия на СУР3А4 инхибитори, включително Кладид с лекарства, за които се счита, че не се метаболизират от СУР3А4 (напр. фенитоин и валпроат). Препоръчват се определяне на серумните нива за тези лекарства, когато се прилагат едновременно с Кладид. Докладвани са повишени серумни нива.

### Двупосочни фармакокинетични взаимодействия

#### Атазанавир

Кладид и атазанавир са субстрати и инхибитори на СУР3А и съществуват данни за двупосочно взаимодействие. Едновременното приложение на Кладид (500 mg два пъти дневно) с атазанавир (400 mg веднъж дневно) води до двукратно повишение експозицията на Кладид и 70% понижаване на експозицията 14-ОН-кларитромицин, при 28% повишение AUC на атазанавир. Поради широк терапевтичен прозорец на Кладид, 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 Кладид трябва да бъде намалена с 50%. При пациентите с креатининов клирънс <30 ml/min, дозата на Кладид трябва да бъде намалена със 75% при използването на



подходяща лекарствена форма на Кладид. Дози на Кладид, 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 Кладид и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради риск от хипотония. Плазмените концентрации на Кладид, 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 Кладид и верапамил.

#### Итраконазол

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

#### Саквинавир

Кладид и саквинавир са субстрати и инхибитори на CYP3A и са доказани наличието на двупосочни лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на Кладид (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 Кладид са били с около 40% по-високи в сравнение с тези при самостоятелното приложение на Кладид. 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 Кладид (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 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 Клацид 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 Клацид гранули за перорална суспензия, таблетки с изменено освобождаване, филмирани таблетки и прах за инфузионен рзтвор.

Реакциите, считани като поне възможно свързани с Клацид 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 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 ( $\geq 1/1\ 000$ 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> , свръхчувствителност	Анафилактична реакция, ангиоедем
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			Вертиго, нарушения на	Глухота



ухото и лабиринта			слуха, тинитус	
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> , гастроезофагеална 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 приложение	Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , възпаление на	Неразположение <sup>4</sup> , повишена температура <sup>3</sup> , астения, гръдна болка <sup>4</sup> ,	



	инжект иране <sup>1</sup>	мястото на инжектиране <sup>1</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 Кладид 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 Клацид може да доведе до появата на стомашно-чревни симптоми. При един пациент с анамнеза за биполярно разстройство, приел 8 g Клацид е наблюдавано последващо нарушение на менталните функции, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия.

## Лечение

Нежеланите реакции, придружаващи предозирането, трябва да се лекуват със своевременно елиминирани 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  $\text{CH}_3\text{O}$  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  $\log_2$  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 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 инфектираният организъм вероятно ще отговори на терапията. Съобщение за „резистентни“ показва, че инфектираният 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.

### Клинична ефикасност и безопасност

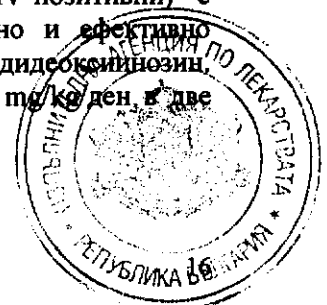
#### *Клиничен опит при пациенти с немикобактериални инфекции*

В клинични изпитвания е било демонстрирано, че кларитромицин в доза 7,5 mg/kg два пъти дневно е безопасен и ефективен при лечението на педиатрични пациенти с инфекции, изискващи орално антибиотично лечение. Кларитромицин е бил оценен при повече от 1 200 деца на възраст от шест месеца до 12 години със среден отит, фарингит, кожни инфекции и инфекции на долните дихателни пътища.

При тези изпитвания кларитромицин в доза от 7,5 mg/kg два пъти дневно е показал сравнима клинична и бактериологична ефикасност с референтни лекарствени продукти, които включват пеницилин V, амоксицилин, амоксицилин/клавуланова киселина, еритромицин етилсукцинат, цефаклор и цефадроксил.

#### *Клиничен опит при пациенти с микобактериални инфекции*

Предварително изпитване с педиатрични пациенти (някои от които HIV-позитивни) с микобактериални инфекции демонстрира, че кларитромицин е бил безопасно и ефективно лечение, даден самостоятелно и в комбинация със зидовудин или дидеоксиридозин. Кларитромицин педиатрична суспензия е била приложена като 7,5, 15 или 30 mg/kg ден в две отделни дози.





Някои статистически значими ефекти върху фармакокинетичните параметри са наблюдавани, когато кларитромицин е бил приложен с антиретровирусни лекарства; все пак тези промени са били малки и не е вероятно да са с клинична значимост. Кларитромицин в дози до 30 mg/kg/ден е бил добре толериран.

Кларитромицин е бил ефективен за лечението на дисеминирани инфекции с *M. avium* комплекс при педиатрични пациенти със СПИН, като някои пациенти са демонстрирали продължителна ефикасност след повече от една година след терапията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Началните фармакокинетични данни са получени с таблетни форми на кларитромицин. Тези данни показват, че лекарството бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт и абсолютната бионаличност на 250 mg таблетка кларитромицин е приблизително 50%. Както началото на абсорбцията, така и формирането на антимикуробно-активния метаболит 14-ОН-кларитромицин се забавят леко от храна, но степента на бионаличност не се повлиява от приложението на лекарството в негладно състояние.

### Разпределение, биотрансформация и елиминиране

#### *In vitro*

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

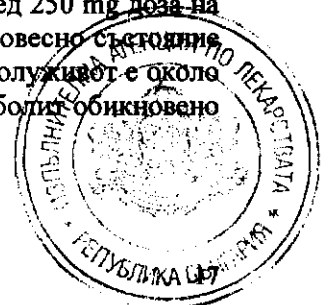
#### *Здрави индивиди*

Бионаличността и фармакокинетиката на кларитромицин педиатрична суспензия са изследвани при възрастни и при педиатрични пациенти. Проучване с единична доза при възрастни установява, че общата бионаличност на педиатричната форма е еквивалентна или малко по-голяма от тази на таблетката (дозировката при всяка е 250 mg). Както при таблетката, приложението на педиатричната форма с храна води до леко забавяне на началото на абсорбцията, но не повлиява общата бионаличност на кларитромицин. Сравнителните  $C_{max}$ , AUC и  $T_{1/2}$  на кларитромицин за педиатричната форма (в негладно състояние) са 0,95 µg/ml, 6,5 µg час/ml и 3,7 часа, съответно, а за 250 mg таблетка (в гладно състояние) са 1,10 µg/ml, 6,3 µg час/ml и 3,3 часа, съответно.

В проучване с множествени дози, при което възрастни приемат 250 mg кларитромицин педиатрична суспензия на всеки 12 часа, кръвните нива в равновесно състояние почти се достигат по времето на петата доза. Фармакокинетичните параметри след петата доза кларитромицин педиатрична суспензия са  $C_{max}$  1,98 µg/ml, AUC 11,5 µg час/ml,  $T_{max}$  2,8 часа и  $T_{1/2}$  3,2 часа за кларитромицин и 0,67, 5,33, 2,9 и 4,9, съответно за 14-ОН-кларитромицин.

При здрави хора на гладно, пиковите серумни концентрации се достигат до два часа след орално дозиране. С b.i.d. дозиране, като се използва таблетка от 250 mg на всеки 12 часа, пиковите серумни концентрации в равновесно състояние на кларитромицин се достигат за два до три дни и са приблизително 1 µg/ml. Съответстващите пикови серумни концентрации са 2 до 3 µg/ml с доза 500 mg, прилагана на всеки 12 часа.

Елиминационният полуживот на кларитромицин е около три до четири часа при 250 mg таблетка, прилагана на всеки 12 часа, но се повишава до пет до седем часа при 500 mg, прилагани на всеки 12 часа. Основният метаболит 14-ОН-кларитромицин достига пикова концентрация в равновесно състояние около 0,6 µg/ml и има елиминационен полуживот пет до шест часа след 250 mg доза на всеки 12 часа. При доза 500 mg на всеки 12 часа пиковите концентрации в равновесно състояние на 14-ОН-кларитромицин са малко по-високи (до 1 µg/ml), а елиминационният полуживот е около седем часа. И с двете дози концентрацията в равновесно състояние на този метаболит обикновено се достига за два до три дни.



Приблизително 20% от 250 mg орална доза, давана на всеки 12 часа, се екскретира в урината като непроменен кларитромицин. След доза от 500 mg на всеки 12 часа уринната екскреция на непромененото изходно лекарство е приблизително 30%. Бъбречният клирънс на кларитромицин все пак е относително независим от размера на дозата и приблизително е равен на нормалната скорост на гломерулна филтрация. Главният метаболит откриван в урината е 14-ОН-кларитромицин, на когото се дължат допълнителни 10% до 15% от 250 mg или 500 mg приложена доза на всеки 12 часа.

#### Пациенти

Кларитромицин и неговият 14-ОН метаболит се разпределят бързо в телесните тъкани и течности. Концентрациите в тъканите обикновено са няколко пъти по-високи от серумните концентрации. Примери за тъканни и серумни концентрации са представени по-долу:

КОНЦЕНТРАЦИЯ (след 250 mg на всеки 12 часа)		
Вид тъкан	Тъкан ( $\mu\text{g/g}$ )	Серум ( $\mu\text{g/ml}$ )
Сливица	1,6	0,8
Бял дроб	8,8	1,7

При педиатрични пациенти нуждаещи се от орално антибиотично лечение кларитромицин демонстрира добра бионаличност с фармакокинетичен профил в съответствие с предишните резултати при възрастни, като се използва същата суспензионна формула. Резултатите показват бърза и екстензивна лекарствена абсорбция при деца и с изключение на леко забавяне на началото на абсорбцията, храната изглежда няма значим ефект върху лекарствената бионаличност или фармакокинетичните профили. Фармакокинетичните параметри в равновесно състояние, достигнати след деветата доза на петия лечебен ден, са както следва за изходното лекарство:  $C_{\text{max}}$  4,60  $\mu\text{g/ml}$ , AUC 15,7  $\mu\text{g/час/ml}$ , и  $T_{\text{max}}$  2,8 часа; кореспондиращите стойности за 14-ОН метаболита са 1,64  $\mu\text{g/ml}$ , 6,69  $\mu\text{g/час/ml}$  и 2,7 часа, съответно. Елиминационният полуживот е определен приблизително на 2,2 часа и 4,3 часа за изходното лекарство и метаболита, съответно.

В друго проучване е получена информация за проникването на кларитромицин в течността на средното ухо при пациенти със среден отит. Приблизително 2,5 часа след получаването на петата доза (дозировката е 7,5 mg/kg два пъти дневно), средната концентрация на кларитромицин е 2,53  $\mu\text{g/g}$  течност в средното ухо, а за 14-ОН метаболита е 1,27  $\mu\text{g/g}$ . Концентрациите на изходното лекарство и 14-ОН метаболита обикновено са два пъти по-високи от съответните концентрации в серума.

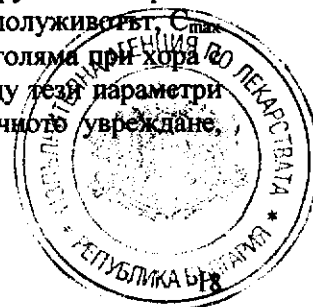
#### Чернодробно увреждане

Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин при хора с увредена чернодробна функция не се различават от тези при здрави индивиди; все пак концентрациите на 14-ОН-кларитромицин са по-ниски при чернодробно увредени пациенти. Намаленото формиране на 14-ОН-кларитромицин се компенсира поне частично от повишение на бъбречния клирънс на кларитромицин при хора с увредена чернодробна функция в сравнение със здрави индивиди.

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на кларитромицин също е променена при пациенти с нарушена бъбречна функция, които получават множествени 500 mg орални дози. Плазмените нива, полуживотът,  $C_{\text{max}}$  и  $C_{\text{min}}$  за кларитромицин и неговия 14-ОН метаболит са по-високи и AUC е по-голяма при хора с бъбречно увреждане в сравнение с здрави индивиди. Степента на разлика между тези параметри корелира със степента на бъбречното увреждане; колкото по-тежко е бъбречното увреждане, толкова по-значима е разликата (вж. точка 4.2).

#### Пациенти в старческа възраст



В сравнително изпитване на здрави млади хора и здрави лица в старческа възраст, получаващи 500 mg перорални дози кларитромицин, циркулиращите плазмени нива са по-високи, а елиминацията е по-бавна в по-възрастната група в сравнение с по-младата група. Все пак няма разлика между двете групи, когато бъбречният клирънс на кларитромицин 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 на пациента.

#### *Пациенти с микобактериални инфекции*

Концентрациите в равновесно състояние на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин, наблюдавани след приложението на обичайни дози при пациенти с HIV инфекция (таблетки за възрастните; гранули за суспензия за деца), са подобни на тези, наблюдавани при здрави индивиди. Все пак при по-високите дози, които могат да бъдат необходими за лечение на микобактериалните инфекции, кларитромицин концентрации могат да бъдат значително по-високи от тези наблюдавани при обичайните дози.

При деца с HIV инфекция, приемащи 15 до 30 mg/kg/ден кларитромицин в две разделени дози, стойностите на  $C_{max}$  в равновесно състояние обикновено варират от 8 до 20  $\mu\text{g/ml}$ . Все пак са наблюдавани и стойности на  $C_{max}$  високи до 23  $\mu\text{g/ml}$  при HIV-инфектирани педиатрични пациенти, приемащи 30 mg/kg/ден в две разделени дози като кларитромицин педиатрична суспензия. 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 на кларитромицин фармакокинетика.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

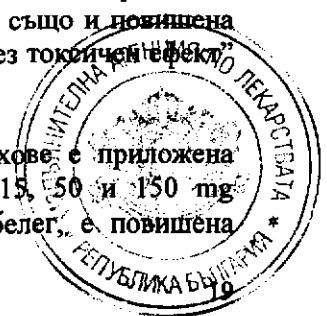
#### Проучвания за остра и подостра орална токсичност

Острите орални  $LD_{50}$  стойности на кларитромицин суспензия, приложена на триденни мишки, са 1 290 mg/kg за мъжки и 1 230 mg/kg за женски.  $LD_{50}$  стойностите при триденни плъхове са 1 330 mg/kg за мъжки и 1 270 mg/kg за женски. За сравнение,  $LD_{50}$  за орално приложен кларитромицин е около 2 700 mg/kg за възрастни мишки и около 3 000 mg/kg за възрастни плъхове. Тези резултати са в съответствие с други антибиотици от пеницилиновата група, цефалоспориновата група и макролидната група с това, че  $LD_{50}$  обикновено е по-ниска при млади животни, отколкото при възрастни.

При мишки и плъхове телесното тегло е намалено или неговото покачване е потиснато, а поведението на сучене и спонтанните движения са потиснати през първите няколко дни след лекарственото приложение. Аутопсия на животни, които са умрели, показва тъмно-червеникави бели дробове при мишки и около 25% при плъхове; за плъховете, третирани с 2 197 mg/kg или повече кларитромицин суспензия, също е забелязано, че имат червеникаво-черно вещество в червата, вероятно поради кървене. Счетено е, че смъртта на тези животни се дължи на омаломощаване, което е резултат от потиснато поведение на сучене или кървене от червата.

На плъхове преди отбиването (на възраст пет дни) е приложена кларитромицин суспензионна форма за две седмици при дози от 0, 15, 55 и 200 mg/kg/ден. Животните от групата 200 mg/kg/ден имат намалено покачване на телесно тегло, намалени средни стойности на хемоглобин и хематокрит и повишено средно относително бъбречно тегло в сравнение с животните от контролната група. Наблюдавана е минимална до лека мултифокална вакуолна дегенерация на епитела на интрахепаталните жлъчни пътища, която е свързана с лечението, а също и повишена честота на бъбречни лезии при животни от тази лечебна група. Дозировката „без токсичен ефект“ за това проучване е 55 mg/kg/ден.

Проведено е проучване за перорална токсичност, при което на млади плъхове е приложена кларитромицин суспензия за шест седмици при дневни дозировки от 0, 15, 50 и 150 mg/kg/ден. Няма смъртни случаи, а единственият наблюдаван клиничен белег, е повишена



саливация при някои от животните с най-високата дозировка от един до два часа след приложението по време на последните три седмици от лечението. Плъховете от 150 mg/kg дозовата група имат по-ниско средно телесно тегло по време на първите три седмици и е забелязано, че имат понижени средни стойности на серумен албумин и повишено относително чернодробно тегло в сравнение с контролите.

Не са открити макро- или микроскопски хистопатологични промени, свързани с лечението. Дозировката от 150 mg/kg/ден води до лека токсичност в третираните плъхове и е счтено, че „дозировката без ефект“ е 50 mg/kg/ден.

Млади кучета от порода бигъл на възраст от три седмици са третирани орално всеки ден за четири седмици с 0, 30, 100 или 300 mg/kg кларитромицин, последвано от четириседмичен период на възстановяване. Няма смъртни случаи и не са наблюдавани промени в общото състояние на животните. Аутопсията не показва аномалии. При хистологично изследване със светлинна микроскопия са наблюдавани мастни отлагания в централобуларните хепатоцити и клетъчна инфилтрация на порталните зони, както е забелязано и повишение на хепатоцелуларните мастни капки чрез електронна микроскопия при 300 mg/kg дозовата група. Счтено е, че токсичната доза при млади кучета от порода бигъл е по-висока от 300 mg/kg, а „дозировката без ефект“ - 100 mg/kg.

#### Фертиленост, репродукция и тератогенност

Проучвания за фертиленост 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, фертилеността, 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 с плъхове *Sprague-Dawley* 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 човешка клинична доза (500 mg b.i.d.), но не и при 35 пъти максималната дневна човешка клинична доза, което предполага майчина и фетална токсичност, но не тератогенност.

За кларитромицин е установено, че причинява загуба на ембриона при маймуни, когато се прилага приблизително десет пъти над горната граница на обичайната дневна човешка доза (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 от 500 mg два пъти дневно не показва уникална опасност за плода.

Доминантен летален тест при мишки, на които се дават 1 000 mg/kg/ден (приблизително 70 пъти максималната човешка дневна клинична доза от 500 mg два пъти дневно) 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 човешка клинична доза от 500 mg два пъти дневно) за 80 дни, не е показано доказателство за функционално увреждане на мъжката фертиленост, 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 тестове системи (тест на Ames). Резултатите от тези проучвания не осигуряват доказателство за мутагенен потенциал при



лекарствени концентрации от 25 µg/петрива паничка или по-ниски. При концентрация от 50 µg лекарството е токсично за всички изследвани щамове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Състав на гранулите и обвивката

Карбопол карбомери  
Повидон  
Хипромелоза  
Рициново масло

#### Други помощни вещества

Захароза  
Силициев диоксид  
Ксантанова гума  
Калиев сорбат  
Лимонена киселина  
Малтодекстрин  
Титанов диоксид  
Аромат на плодов пунш

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Клацид 125 mg/5ml гранули за перорална суспензия - 2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия за съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Веднъж приготвена, пероралната суспензия Клацид може да се употребява в рамките на 14 дни, съхранявана под 25°C.

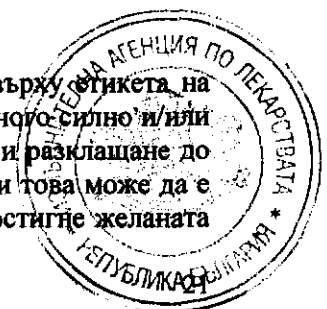
### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Гранули за перорална суспензия са поставени в бутилка от HDPE - 60 ml или 100 ml.  
Всяка бутилка е поставена в картонена кутия, придружена с мерителна лъжичка или спринцовка и листовка.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

#### Приготвяне на пероралната суспензия

Към гранулите в бутилката се добавя вода до мерителната линия, отбелязана върху етикета на бутилката. Разклаща се бутилката докато се получи суспензията. Да се избягва много силно и/или продължително разклащане. Обикновено след първоначалното добавяне на вода и разклащане до получаване на суспензия, нивото на водата спада под мерителната линия. Поради това може да е необходимо да се допълни с вода, точно до същата мерителна линия, за да се достигне желаната



концентрация на антибиотика в крайната суспензия. 5 ml от така приготвената суспензия съдържат 125 mg кларитромицин. Да се разклаща преди всяка последваща употреба с цел да се осигури ресуспендиране.

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: 20010617

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

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 2 февруари 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2019

