

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 Име на лекарственото средство:

KLACID

2 Количествен и качествен състав:

2.1 Качествен състав:

Clarithromycin

2.2 Количествен състав

Clarithromycin 250 mg в една таблетка.

3 Лекарствена Форма:

Жълта, овоидна филмирана таблетка, съдържаща 250 mg Clarithromycin

4 Клинични данни:

4.1 Терапевтични показания:

Clarithromycin е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към препарата микроорганизми. Към тези инфекции се числят:

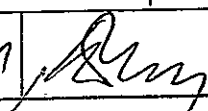
Инфекции на долните дихателни пътища (като остър и хроничен бронхит, пневмония).

Инфекции на горните дихателни пътища (като фарингит, синусит).

Clarithromycin е подходящ за начална терапия при общи придобити извън болница респираторни инфекции и е показал активност *in vitro* срещу обичайни и атипични респираторни патогени като посочените в микробиологичния раздел.

Klacid също така е показан при инфекции на кожата и меките тъкани от умерена до средна сила.

В условия на потискане на стомашната киселинност за ликвидиране на *Helicobacter pylori* при пациенти с язва на дванадесетопръстника.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3848/25.06.04	
607/27.04.01	



4.2 Дозировка и начин на приложение:

Пациенти с инфекция на дихателните пътища, кожата и меките тъкани:

Възрастни: Обичайната препоръчвана доза Clarithromycin е 250 mg два пъти дневно за 7 дни, при по-тежки инфекции дозата може да се увеличи до 500 mg два пъти дневно до 14 дни.

Деца над 12 години: Както при възрастни.

Деца под 12 години: Да се прилага Klacid- суспензия за деца.

Ликвидиране на *Helicobacter pylori* при пациенти с дуоденална язва (Възрастни)

Тройна лечебна комбинация (7-14 дни)

Clarithromycin 500 mg два пъти на ден в комбинация с Lansoprazole 30 mg два пъти на ден плюс Amoxicillin 1000 mg два пъти на ден за 7-14 дни.

Тройна лечебна комбинация (7 дни)

Clarithromycin 500 mg два пъти на ден в комбинация с Lansoprazole 30 mg два пъти на ден плюс Metronidazole 400 mg два пъти на ден за 7 дни.

Тройна лечебна комбинация (7 дни)

Clarithromycin 500 mg два пъти на ден в комбинация с Omeprazole 40 mg два пъти на ден плюс Amoxicillin 1000 mg или Metronidazole 400 mg два пъти на ден за 7 дни.

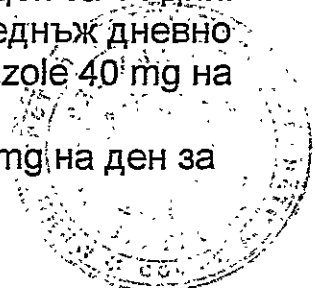
Тройна лечебна комбинация (10 дни)

Clarithromycin 500 mg два пъти на ден в комбинация с Amoxicillin 1000 mg два пъти на ден и Omeprazole 20 mg на ден за 10 дни.

Двойна лечебна комбинация (14 дни)

Обичайната доза Clarithromycin е 500 mg три пъти на ден за 14 дни. Klacid се прилага в комбинация с Omeprazole 40 mg веднъж дневно перорално. Основно проучване е проведено с Omeprazole 40 mg на ден за 28 дни.

Подкрепящо проучване е проведено с Omeprazole 40 mg на ден за



14 дни.

Пациенти в напреднала възраст: Както при възрастни.

Бъбречна недостатъчност:

Корекция на дозата обикновено не се налага, освен при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min). Ако се налага корекция на дозата, Clarithromycin трябва да се намали на половина, т.е. 250 mg един път на ден или 250 mg два пъти дневно при по-тежките инфекции. При тези пациенти лечението не трябва да продължава повече от 14 дни.

Clarithromycin може да се приема без значение за режима на хранене, тъй като храната не повлиява нивото на биоактивност.

4.3 Противопоказания:

Clarithromycin е противопоказан при пациенти с доказана свръхчувствителност към макролидни антибиотици и някоя от помощните съставки.

Clarithromycin не бива да се прилага съвместно с ерготаминови производни.

Едновременното назначаване на Clarithromycin и всяко от следните лекарства: Cisapride, Pimozide и Terfenadine е противопоказано.

Докладвани са повишени нива на Cisapride, Pimozide и Terfenadine при пациенти, получаващи едновременно кларитромицин и някое от изброените лекарства. Това може да доведе до удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и Torsade de Pointes. Подобни ефекти са наблюдавани при пациенти, вземащи едновременно Astemizole и други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Кларитромицинът се отделя главно през черния дроб и бъбреците. Прилагането на този антибиотик при пациенти с увредени чернодробни или бъбречни функции следва да се прави внимателно.

Продължителната и повторната употреба на кларитромицин може да доведе до свръх разрастване на резистентни бактерии или гъби. Ако възникне суперинфекция, кларитромицинът следва да се прекрати и да се проведе подobaващо лечение.



Helicobacter pylori може да развие резистентност към Clarithromycin при малък брой пациенти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Clarithromycin не е показал взаимодействие с орални контрацептиви.

Подобно на другите макролидни антибиотици, употребата на Clarithromycin при пациенти, вземащи заедно с това лекарства, метаболизирани от цитохром P450 системата (напр. warfarin, алкалоиди на моравото порче, Triazolam, Midazolam, Disopyramide, Lovastatin, Rifabutin, Phenytoin, Cyclosporin и tacrolimus може да се асоциира с покачване на серумните нива на тези лекарства. Съобщава се за случаи на рабдомиолиза, свързана с едновременното приложение на кларитромицин и HMG-CoA редуктазните инхибитори Lovastatin и Simvastatin.

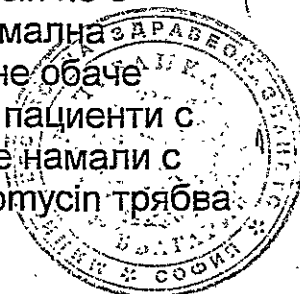
Прилагането на Clarithromycin на пациенти, които получават Theophylline е асоциирано с повишаване на серумните нива на Theophylline и потенциална теофилинова токсичност.

Прилагането на Clarithromycin при пациенти, получаващи Warfarin, могат да доведат до потенциране на ефекта му. Протромбиновото време следва да се мониторира често при такива пациенти. Ефектът на Digoxin може да се потенцира от съвместното му приложение с Klacid. Трябва да се има предвид и проследяване на серумните нива на Digoxin.

Поради редукция на нивото на екскреция, Clarithromycin може да потенцира ефектите на Carbamazepine.

Едновременното перорално прилагане на Clarithromycin таблетки и Zidovudine при HIV-заразени пациенти може да доведе до понижени steady-state концентрации на Zidovudine. това взаимодействие в голяма степен може да се избегне чрез стъпаловидна схема на приложение на Clarithromycin и Zidovudine. При заразените с HIV деца подобно лекарствено взаимодействие не е наблюдавано.

Ritonavir увеличава областта под кривата (AUC), C_{max} C_{min} на Clarithromycin, когато двете лекарства се прилагат едновременно. Поради широкия терапевтичен прозорец за Clarithromycin не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане обаче трябва да се обсъдят следните корекции на дозата: за пациенти с CL_{CR} 30-60 мл/мин дозата на Clarithromycin трябва да се намали с 50%; за пациенти с CL_{CR} < 30 мл/мин дозата на Clarithromycin трябва



да се намали със 75%. Дози, по-големи от 1 г дневно Clarithromycin, не трябва да се дават съвместно с Ritonavir.

Независимо, че плазмените концентрации на Clarithromycin и Omeprazole могат да се повишат при едновременното им прилагане, не се налага корекция в дозите им. При препоръчителните дози, няма клинично значимо взаимодействие между Clarithromycin и Lansoprazole. Повишени плазмени концентрации на Clarithromycin могат да се получат, когато той се прилага едновременно с антиацид или Ranitidine. Не се налага корекция в дозите им.

4.6 Бременност и кърмене

Не е установено дали кларитромицинът е безопасен за употреба по време на бременността и периода на кърмене. Klacid не бива да се прилага в периода на бременността или лактацията, освен ако се прецени, че ползата надвишава риска. Някои проучвания при животни са показали ембриотоксичен ефект, но само в дозови нива, които са определено токсични за майките. Clarithromycin се открива в млякото на кърмещи животни и майчиното мляко при човека.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива. Да се имат предвид невротоксичните нежелани лекарствени реакции, които се появяват при някои пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Clarithromycin като цяло се понася добре. Докладваните нежелани лекарствени реакции включват гадене, диспепсия, диария, повръщане, коремни болки и парестезия. Съобщава се за глосити, стоматити, устна монилиаза и обезцветяване на езика при лечение с Clarithromycin. Други нежелани лекарствени реакции включват главоболие, артралгия, миалгия и алергични реакции вариращи от уртикария, леки кожни ерупции и ангиоедем до анафилаксия и рядко синдром на Stevens-Johnson токсична епидермална некролиза. Получени са също доклади за промяна на обонянието, обикновено във връзка с промяна на вкуса. Съществуват и съобщения за промяна в цвета на зъбите у пациенти, лекувани с Clarithromycin. Оцветяването на зъбите обикновено е обратимо с професионално почистване от стоматолог. Съществуват съобщения за преходни ефекти от страна на централната нервна система, включително замаяност, вертиго, безпокойство, инсомния, кошмари, тинитус, объркване, дезориентация, халюцинации.



психози и деперсонализация. Има съобщения за загуба на слуха при употреба на Clarithromycin, която обикновено е обратима при преустановяване на терапията. Псевдомембранозен колит се докладва рядко при Clarithromycin и може да варира по тежест от слаб до живото застрашаващ. Има редки съобщения за хипогликемия, като при някои от случаите тя е настъпила при едновременно употреба на перорални хипогликемични средства или инсулин. Има съобщения за отделни случаи на левкопения и тромбоцитопения. Както и при други макролиди, е докладвана чернодробна дисфункция(която обикновено е обратима), включваща променени чернодробни функционални тестове, хепатит и холелитиаза с или без жълтеница. Дисфункцията може да е тежка, много рядко е докладван фатален чернодробен срыв.

Рядко са докладвани и случаи с повишен серумен креатинин, интерстициален нефрит, бъбречен срыв, панкреатит и конвулсии.

Както и при други макролиди, има редки съобщения за удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия и Torsade de Pointes при лечение с Clarithromycin.

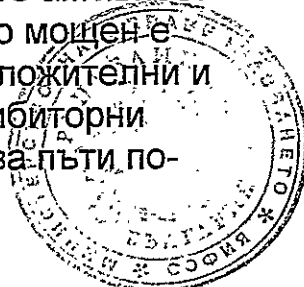
4.9 Предозиране

Съобщенията показват, че може да се очаква пероралният прием на големи количества кларитромицин да породи симптоми от страна на стомашно-чревния тракт. Един пациент с анамнеза за биполарно разстройство погълна 8 грама кларитромицин с последващи прояви на променен психичен статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането следва да се третират чрез стомашен лаваж и общи поддържащи мерки. Както и при другите макролиди, серумните нива на кларитромицина не се очаква да се повлияят значително от хемодиализа или перитонеална диализа.

5. Фармакологични свойства

5.1 Микробиология

Clarithromycin е полусинтетичен дериват на erythromycin A. Той упражнява антибактериално действие посредством свързването с 50s рибозомалната субединица на чувствителни бактерии и потиска белтъчния синтез. Clarithromycin показва отлична *in vitro* активност срещу клинично изолирани стандартни щамове. Много мощен е срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации (МИК) на Clarithromycin по принцип са два пъти по-



ниски от МИК на erythromycin.

14-(R)-хидрокс метаболитът на Clarithromycin, образуващ се при човека също притежава антимикробна активност. МИК на този метаболит са еднакви или два пъти по-високи от МИК на изходното вещество с изключение за *H. influenzae*, в който случай 14-хидрокс метаболитът е два пъти по-активен от изходното вещество.

Clarithromycin обикновено притежава активност срещу следните организми in vitro:

Грам-положителни бактерии: *Staphylococcus aureus* (метицилин чувствителни); *Streptococcus pyogenes* (Група А бета-хемолитични стрептококи); алфа-хемолитични стрептококи(групата на *Viridans*); *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus(Diplococcus) pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*.

Грам-отрицателни бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*.

Микоплазма: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*.

Анаероби: Чувствителни на макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin има бактерицидна активност срещу някои бактериални щамове. Тези микроорганизми включват: *H.influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter spp.*

5.2 Фармакокинетични особености

Helicobacter pylori се свързва с пептичната язва на дванадесетопръстника и стомаха като този причинител се открива съответно в 95% и 85% от болните. Счита се, че *Helicobacter pylori* е основният причинител на гастрита и язвените рецидиви при тези пациенти.

Clarithromycin е използван при малък брой пациенти в друг дозов



режим. Не са изследвани напълно възможните кинетични взаимодействия. Тези дозови схеми включват: Clarithromycin плюс Tinidazole и Omeprazole; Clarithromycin плюс Tetracycline, Bismuth subsalicylate и Ranitidine; Clarithromycin плюс Ranitidine самостоятелно.

Клинични изпитвания с различни дозови схеми за ликвидиране на *Helicobacter pylori* доказват, че така пациентът се предпазва от язвени рецидиви.

Clarithromycin бързо и добре се абсорбира в стомашно-чревния тракт след перорално приложение на Klacid таблетки. Микробиологично активният 14(R)-хидроксикларитромицин се получава при чернодробния метаболизъм. Clarithromycin може да се дава без да се има предвид храненията, поради това че храната не повлиява неговата бионаличност. Храната слабо забавя началото на абсорбцията на Clarithromycin и образуването на 14-хидрокси метаболита. Въпреки че фармакокинетиката на Clarithromycin не е линейна, стабилно ниво се постига в рамките на 2 дни на дозиране. При 250 mg b.i.d. 15-20% от непромененото лекарство се екскретира в урината. При 500 mg b.i.d. дневна доза екскрецията в урината е по-голяма (приблизително 36%). 14-хидроксикларитромицин е основният уринен метаболит и представлява 10-15 % от дозата. По-голяма част от дозата се елиминира в изпражненията основно чрез жлъчката. 5-10 % от първоначалното лекарство се възстановява от фецеса.

Когато 500 mg Clarithromycin се дават три пъти дневно, плазмената му концентрация се повишава до степен на същата при дози от 500 mg два пъти дневно.

Clarithromycin осигурява тъканна концентрация, която е няколко пъти по-висока от циркулиращото лекарствено ниво. Повишени нива на кларитромицин се откриват в тъканите на тонзилите и белия дроб. Clarithromycin в 80 % се свързва с плазмените протеини в терапевтични нива.

Klacid също така пенетрира в лигавицата на стомаха. Нивата на Clarithromycin в стомашната лигавица и тъкан са по-високи, когато Clarithromycin се прилага съвместно с Omeprazole, отколкото когато се прилага самостоятелно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове, средната



летална доза е по-висока от възможно най-високата доза за приложение(5g/kg).

В многократни изследвания за определяне на дозов режим се установява, че токсичността е зависима от дозата, продължителността на лечението и (особеностите на) вида. Кучетата са по-чувствителни от приматите или плъховете. По-важните клинични изяви на токсичност са: повръщане, отпадналост, намалена консумация на храна и намалено наддаване на тегло, повишете слюноотделяне, дехидратация и хиперкинетичен синдром. При всички видове черният дроб е бил прицелен орган за токсичните дози. Хепатотоксичността може да се диагностицира по ранното повишаване на функционалните чернодробни проби. Прекъсването на лечението винаги води до нормализиране на резултатите. Сред другите по-малко засегнати органи и тъкани са: стомах, тимус, други лимфоидни органи и бъбреците. Само при кучетата, в дози близки до терапевтичните, се появява набъбване на конюнктивата и сълзене. При много висока доза от 400 mg/kg/ден някои кучета и маймуни са развили помътняване на роговицата и/или оток.

Изследвания върху раждаемостта и способностите за репродукция при плъхове не са показали отклонения от нормата. Изследвания за тератогенност при плъхове(Wistar, p.o.) и Spargue-Dawley(p.o. and i.v.), новозеландски бели зайци и кучеподобни маймуни не са успели да докажат тератогенен потенциал на Clarithromycin. По-нататъшни сходни проучвания със плъхове Spargue-Dawley са доказали вродени сърдечно-съдови аномалии с ниска честота (6%), което се дължи на спонтанна експресия на генни мутации. Две изследвания с мишки доказват наличието на вълча уста с променлива честота(3-30%), а при маймуни е отбелязана загуба на плода при категорично токсични дози за майките.

6 Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества:

Croscarmellose sodium 35.0, starch pregelatinised 65.0, cellulose microcrystalline 60.0, silica gel 7.2, povidone 20.0, stearic acid 12.5, magnesium stearate 7.5, talc 17.5, hydroxypropylcellulose 1.00, propylene glycol 8.60, hydroxypropyl methyl cellulose 13.00, titanium dioxide 3.00, sorbic acid 0.55, quinoline yellow E104 0.4.

6.2 Физико - химични несъвместимости

Не са известни.



6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина, да се съхранява на сухо място.

6.5 Данни за опаковката

Klacid 250 mg tablets се дотавят в **PVC/PVDC** блистери, покрити с алуминиево фолио. Блистерите, съдържащи 10 и 14 таблетки, са пакетирани в картонета кутия.

6.6 Препоръки при употреба

Не са приложени.

7 Име и адрес на производителя

Abbott Laboratories Limited,

Queenborough, Kent ME11 5EL, UK

8 Притежател на разрешението за употреба

Abbott Laboratories Limited,

Queenborough, Kent ME11 5EL, UK

9 Дата на последна (частична) редакция на текста

Октомври, 2000 г.

