

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CLERON 250 mg таблетки

КЛЕРОН 250 mg таблетки

Приложение към
разрешение за употреба №

11-10845/16.05.05

684/10.05.05

M. M. M.

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Cleron 250

Клерон 250

2. Качествен и количествен състав

Clarithromycin 250.0 mg

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Cleron 250 е показан за лечение на леки и умерени инфекции, причинени от чувствителни към clarithromycin микроорганизми:

- Инфекции на долните дихателни пътища - остри и хронични бронхити и пневмония
- Инфекции на горните дихателни пътища - синусит и фарингит

Clarithromycin е подходящ за начална терапия при придобити в обществото респираторни инфекции и показва активност *in vitro* срещу обичайни и атипични респираторни патогени, посочени в раздел 5.1.

- Леки до умерени инфекции на кожата и меките тъкани
- Ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с дуоденална язва, в комбинация с продукти, подтискащи стомашната киселинност.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

При инфекции на дихателните пътища, кожата и меките структури обичайната доза е една таблетка (250 mg) два пъти дневно за 7 дни, като може да бъде повишена до две таблетки (500 mg) два пъти дневно за 14 дни при тежки инфекции.

Деца над 12 годишна възраст: като при възрастни.



Деца под 12 годишна възраст:
Използвайте Cleron перорална суспензия.

Ерадикация на *H. pylori* при пациенти с дуоденална язва /възрастни/:
Двойна терапия: Обичайната доза на clarithromycin е 500 mg три пъти дневно, за 14 дни. Cleron /500 mg/ може да се прилага с орален omeprazol 40 mg един път дневно в продължение на 14 или 28 дни.
Тройна терапия: Cleron / 500 mg/ два пъти дневно да се прилага с amoxicillin 1000 mg два пъти дневно и omeprazol 20 mg веднъж дневно за 10 дни.

Бъбречна недостатъчност: Корекция на дозата не се изисква освен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност /клирънс на креатинина < 30 ml/min/. В тези случаи дневната доза трябва да се намали наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции.
При пациенти с чернодробна недостатъчност не е необходима корекция на дозата в случай, че бъбречната функция е нормална.
Пациенти в напреднала възраст – не е необходимо коригиране на дозата, освен при наличие на тежка бъбречна недостатъчност.

Cleron таблетки може да се приемат независимо от храненето, тъй като храната не променя бионаличността.

4.3. Противопоказания

При пациенти с известна свръхчувствителност към clarithromycin или макролидни антибиотици, както и такава към помощните вещества на Cleron.

Cleron не трябва да се прилага едновременно с ерготаминови деривати, цизаприд, пимозид и терфенадин. Има съобщения за повишени нива на терфенадин и цизаприд. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включващи вентрикуларни тахикардии, камерно мъждене и Torsades de Pointes. Подобни ефекти са наблюдавани при едновременно приложение на астемизол и други макролиди.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Clarithromycin се излъчва основно през черния дроб и бъбреците. Внимателно трябва да се прилага при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция.

Бъбречна недостатъчност: Корекция на дозата не се изисква освен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност /клирънс на креатинина < 30 ml/min/. В тези случаи дневната доза трябва да се намали наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или 250 mg два пъти дневно при по-тежки инфекции.
При пациенти с чернодробна недостатъчност не е необходима корекция на дозата в случай, че бъбречната функция е нормална.



По-продължителна или повторна употреба на clarithromycin може да доведе до растеж на резистентни бактерии или fungi. Ако се появи суперинфекция, терапията с clarithromycin трябва да се прекъсне и да се назначи подходяща терапия.

Helicobacter pylori може да развие резистентност към clarithromycin при една малка група пациенти.

Псевдомембранозен колит може да се появи при употреба на почти всички антибактериални препарати, включително clarithromycin и може да варира по тежест от лек до живото застрашаващ. Така че, е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти с диария по време на или скоро след приложение на антибиотици.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Clarithromycin не взаимодейства с орални контрацептиви.

Както при други макролиди, употребата на clarithromycin при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, метаболизиращи се от цитохром р450 система /варфарин, ерготаминови алкалоиди, триазолам, мидазолам, дизопирамид, ловастатин, фенитоин, циклоспорин, такролимус/ може да е свързана с повишение на серумните нива на тези лекарства.

Теофилин: едновременното използване на clarithromycin и теофилин, може да доведе до повишаване на серумните концентрации на теофилин и потенциране на теофилиновата токсичност.

Карбамазепин: едновременният прием на карбамазепин и clarithromycin, може да доведе до повишена плазмена концентрация на карбамазепина поради потискане на секрецията му.

Варфарин: при едновременна употреба на clarithromycin и варфарин, може да се стигне до потенциране на ефекта на варфарина. При такива пациенти трябва да бъде следено протромбиновото време.

Едновременната орална употреба на clarithromycin и зидовудин при HIV инфектирани възрастни пациенти може да доведе до намаляване на постоянните нива на зидовудин. Това може до голяма степен да се избегне чрез разделяне приема на дозите на clarithromycin и зидовудин през 1 до 2 часа. Това не е наблюдавано при деца.

Има съобщения за случаи на рабдомиолиза, свързани с едновременно приложение на HMG CoA-редуктазни инхибитори - Lovastatin и Simvastatin.

Дигоксин: ефектите на дигоксина се потенцират при едновременен прием на clarithromycin. Трябва да се има предвид мониториране на плазмените нива на дигоксин.



Sildenafil: има съобщения, че еритромицин повишава AUC на силденафил. Подобно взаимодействие не може да се изключи и за clarithromycin; необходима е редукция на дозата на силденафил.

Терфенадин: едновременното приложение на clarithromycin и терфенадин може да доведе като резултат до повишаване на плазмените концентрации на терфенадин. Едновременното приложение на clarithromycin и терфенадин е противопоказано.

Въпреки, че плазмените концентрации на clarithromycin и омепразол могат да бъдат повишени при едновременно прилагане, не е необходима промяна на дозата.

Повишени плазмени концентрации на clarithromycin може да се наблюдават при едновременно прилагане с перорални антиациди или ранитидин. Не се налага промяна в дозата.

Едновременното приложение на clarithromycin и ritonavir води до 77% повишение на AUC на clarithromycin и 100% намаляване на AUC на 14-OH Clarithromycin. При пациенти с нормална бъбречна функция, които приемат ritonavir, могат да се прилагат обичайни дози clarithromycin. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се има предвид корекция на дозата на clarithromycin.

Антиаритмични средства: има пост-маркетингови съобщения за камерни аритмии тип Torsade de Pointes при едновременно приложение на clarithromycin и хинидин или дизопирамид. При едновременно приложение с тези лекарства трябва да се проследява ЕКГ за удължаване на QT- интервала и по възможност мониториране на плазмените концентрации.

4.6. Бременност и лактация

Безопасността при използване на clarithromycin по време на бременност и в периода на кърмене не е установена. Clarithromycin не трябва да се използва по време на бременност или лактация, освен ако се прецени, че ползата е по-голяма от риска.

При изследвания с животни е наблюдаван ембрио-токсичен ефект, но само при дозови нива, които са токсични за майките. Clarithromycin е открит в млякото на кърмещи животни, както и в човешката кърма.



4.7. Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

Трябва да се има предвид възможността за поява на нежелани реакции от страна на нервната система, които могат да повлияят способността за шофиране.

4.8. Нежелани реакции

Clarithromycin е добре поносим. Нежеланите реакции включват гадене, повръщане, диспепсия, диария и коремни болки. Докладвани са стоматит, глосит и орална кандидоза.

Други нежелани реакции са главоболие и алергични реакции, които се простират от уртикария и леки кожни ерупции до анафилаксия и рядко до синдрома на Stevens - Johnson.

Може да се появи промяна във вкуса. Наблюдавана е обратима промяна в цвета на езика при клинични опити при едновременно приложение на clarithromycin с омепразол.

Има съобщения за преходни нежелани реакции от страна на ЦНС, включващи тревожност, замаяност, инсомния, халюцинации, психоза, нарушения в съня и обърканост, но причинно-следствена връзка с употребата на clarithromycin не е установена.

Има съобщения за загуба на слуха при употреба на clarithromycin, която е обратима след прекъсване на терапията. Рядко е наблюдаван псевдомембранозен колит, който по тежест варира от лек до животозастрашаващ.

Както и при други макролиди, има съобщения за нарушения във функцията на черния дроб /който обикновено са обратими/, включващи промени в чернодробните тестове, хепатит и холестаза с или без жълтеница. Нарушенията могат да бъдат тежки, но рядко е докладвана животозастрашаваща чернодробна недостатъчност.

Има редки съобщения за удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, вкл. тип "torsade de pointes", редки случаи на интерстициален нефрит и ОБН, панкреатит, конвулсии.

4.9. Предозиране

В случаи на поглъщане на високи дози clarithromycin могат да се появят гастроинтестинални симптоми. При един пациент с анамнеза за биполарно разстройство, след поглъщане на осем грама clarithromycin, е било наблюдавано параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. Прилага се стомашна промивка, поддържащо и симптоматично лечение. Както и при



другите макролиди, clarithromycin не се очиства от кръвообръщението чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Микробиология:

Clarithromycin е полусинтетичен дериват на erythromycin A. Той осъществява антибактериалното си действие чрез свързване към 50 s рибозомната субединица на чувствителните бактерии и подтиска протеиновата синтеза. Той има висока активност срещу широк спектър аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации /MIC/ на clarithromycin са два пъти по-ниски от тези на erythromycin.

14-хидрокси метаболитът на clarithromycin също има антимикробна активност. Минималните инхибиращи концентрации на този метаболит са равни или са два пъти по-високи от тези на clarithromycin, с изключение за *H.influenzae*, където 14 - хидрокси метаболита е два пъти по-активен от clarithromycin.

Clarithromycin обикновено е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

- Грам-позитивни: *Staphylococcus aureus* (метицилин - чувствителни), *Streptococcus pyogenes* (група А бета-хемолитични стрептококи),

Алфа-хемолитични стрептококи, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*

- Грам-негативни: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*
- *Mycoplasma*: *Mycoplasma pneumoniae*, *Urea-plasma urealyticum*
- Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium Kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*
- Анаероби: Макролидо-чувствителни *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*

Clarithromycin притежава бактерицидна активност спрямо няколко бактериални щамове – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter spp.*

Helicobacter pylori се свързва с киселинно пептично заболяване, включващо дуоденална и стомашна язва, при които съответно 95 % и 80 % от пациентите са инфектирани с агента. *Helicobacter pylori* също така се смята за основния фактор, водещ до повторно развитие на язва при тези пациенти.



Clarithromycin е използван при малка група пациенти при други терапевтични режими. Възможните кинетични взаимодействия не са напълно изследвани. Тези режими включват: clarithromycin с тинидазол и омепразол; clarithromycin с тетрациклин, бисмутов субсалицилат и ранитидин, clarithromycin и ранитидин самостоятелно.

Клинични проучвания, използващи различни терапевтични режими за ерадикация на *Helicobacter pylori* /вкл. clarithromycin и омепразол/ показват, че ерадикацията на *Helicobacter pylori* предотвратява повторна изява на язва.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Clarithromycin се абсорбира бързо от гастроинтестиналния тракт след орално приемане на clarithromycin таблетки. Микробиологично активният метаболит 14-хидрокси clarithromycin се формира при first pass метаболизъм. Clarithromycin може да се приема без съобразяване с храненето, тъй като храната не влияе върху степента на бионаличност на таблетките clarithromycin. Храната леко забавя началото на абсорбцията на clarithromycin и формирането на 14-хидроксиметаболит. Фармакокинетиката на clarithromycin е нелинейна, стабилни плазмени нива се достигат в рамките на два дни от началото на дозиране. При 250 mg два пъти дневно 15-20 % от непромененото лекарство се екскретира с урината. При 500 mg два пъти дневно екскрецията с урината е по-голяма /приблизително 36 %/. 14-хидрокси clarithromycin е главният метаболит, екскретиращ се с урината и на него се дължи 10-15 % от дозата. Останалото количество от дозата се елиминира с фекалиите, главно през жлъчката. 5-10 % от clarithromycin се открива във фекалиите.

Когато clarithromycin се прилага в доза 500mg три пъти дневно, плазмените концентрации на clarithromycin се увеличават в съответствие с дозировка от 500 mg два пъти дневно.

Clarithromycin достига тъканни концентрации, които са няколко пъти по-високи от плазмените концентрации на лекарството. Увеличени нива са открити както в тонзилите, така и в белия дроб. При терапевтични нива clarithromycin се свързва 80 % с плазмените протеини.

Clarithromycin прониква също така и в стомашната лигавица. Нивата на clarithromycin в стомашната лигавица и стомашната тъкан са по-високи, когато clarithromycin се приема едновременно с омепразол в сравнение със самостоятелен прием.



5.3. Предклинични данни за безопасност.

При проучвания за остра токсичност при мишки и плъхове средната летална доза е по-висока в сравнение с най-високата възможна доза за приемане /5 g/kg /.

При проучвания с многократно приложена доза, токсичността се свързва с дозата, продължителността на терапията и видовете. Кучетата са по-чувствителни в сравнение с приматите или плъховете. Главните клинични симптоми при приемане на токсични дози включват: повръщане, слабост, намалена консумация на храна и покачване на телно, саливация, дехидратация и хиперактивност. При всички видове черният дроб бе основният таргетен орган при токсични дози. Хепатотоксичността се открива с ранно повишаване на чернодробните тестове. Прекъсването на приема на лекарството обикновено води до връщане до нормалните стойности. Други тъкани, които са по-малко засегнати, са: стомаха, тимуса и други лимфоидни тъкани и бъбреците. При дози, близки до терапевтичните, конюнктивална инекция и лакримация се появяват само при кучета. При доза от 400 mg/kg/ден, някои кучета и маймуни развиват корнеални мътнини и / или едем.

Фертилни и репродуктивни изследвания при плъхове не докладват нежелани ефекти. Тератогенни проучвания при плъхове /Wistar (p.o.) и Sprague-Dawley (p.o. и i.v.)/, новозеландски бели зайци и маймуни Synomolgous не показват тератогенен потенциал към clarithromycin. При по-нататъшни подобни изследвания, обаче, при плъхове Sprague-Dawley е наблюдавана ниска честота /6 %/ на кардиоваскуларни изменения, които са резултат от спонтанна експресия на генетични промени. Две изследвания с мишки показват вариабилна честота /3 – 30 %/ на разцепено небце и загуба на ембриони, наблюдавана при маймуни, но само при дозови нива, които са токсични за майките.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Povidone, Sodium starch glycolate, Microcrystalline cellulose, Pregelatinized starch, Stearic acid, Magnesium stearate, Talc, Colloidal silicon dioxide , Quinoline yellow, Lact E 104

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

Три години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от светлина и влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери в картонена кутия.

14 таблетки в една опаковка.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба

Aegis Ltd.

P.O. Box 28629

2081 Nicosia

CYPRUS

8. Регистрационен номер

9. Дата на първоначално/ подновено разрешение за употреба

10. Дата на последната редакция на текста

Март 2002

