

1. Име на лекарствения продукт

Fromilid granules for oral suspension 125 mg/5 ml

Фромилид гранули за орална суспенсия 125 mg/5 ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	Бреши за употреба №
699/20.06.06	К-13603/22.06.06

2. Качествен и количествен състав

5 ml суспенсия /1 орална спринцовка за орално приложение/ съдържа 125 mg clarithromycin (1 ml от оралната суспенсия съдържа 25 mg)

3. Лекарствена форма

Гранули за орална суспенсия 125 mg/5 ml бели до почти бели, дребни, безформени гранули

4. Клинични данни

4.1 Показания

Инфекции на горните дихателни пътища /тонзило-фарингит, отитис медиа, остър синусит/, инфекции на долните дихателни пътища /остър бактериален бронхит, обостряне на хроничен бронхит, пневмония и атипична пневмония/, инфекции на кожата и подкожните тъкани, инфекции, причинени от микобактерии /Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium leprae/ и профилактика по отношение на тези инфекции при пациенти, болни от СПИН и за ерадикация на Helicobacter pylori при пациенти с дуоденална или стомашна язва /винаги в комбинация с други лекарствени средства/.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца над 12 годишна възраст - обикновено по 250 mg на 12 часа.

За лечение на синусит, тежки инфекции, причинени от Haemophilus influenzae - по 500 mg на 12 часа

За ерадикация на Helicobacter pylori - 250 mg до 500 mg два пъти дневно, обикновено в продължение на 7 дни, в комбинирано лечение с други лекарствени средства.

Деца под 12 годишна възраст - обичайната дозировка е 15 mg/kg дневно, разделени в два приема. Препоръчва се след приема на суспенсията да се поема някаква течност. Суспенсията съдържа малки гранули, които не трябва да се сдъвкват, защото са горчиви.



Предвидена е орална спринцовка за дозиране. В една пълна спринцовка има 5 ml суспензия, съдържаща 125 mg clarithromycin. След всяка употреба спринцовката трябва да се изплаква с вода. Дозата за деца се определя от телесното тегло. В таблицата са посочени указания за дозиране.

Телесно тегло на детето	Доза в ml /спринцовка/	Доза в mg /еднократна/
33 kg	10ml (2) 2 пъти дневно	250 mg
24 kg	7,5ml (1/2) 2 пъти дневно	187.5 mg
16 kg	5 ml 2 пъти дневно (1)	125 mg
8 kg	2,5 ml 2 пъти дневно (1/2)	62,5 mg

Обикновено лечението продължава 7 до 14 дни.

За лечение и профилактика на инфекции, причинени от *Mycobacterium avium complex*, се прилагат 500 mg на 12 часа. Дозировката може да бъде увеличена. Максималната дневна доза е 2 g. Децата получават 15 mg/kg дневно в 2 приема. Максималната дневна педиатрична доза е 1 g. Лечението на инфекция с *Mycobacterium avium complex* е с голяма продължителност.

При леко или умерено чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната функция е нормална.

При бъбречна недостатъчност, при креатининов клирънс под 0.5 ml/s /30ml/min/ или серумен креатинин е над 290 $\mu\text{mol/L}$ /3.3 mg/100ml/, дозата трябва да се намали наполовина или интервалът между приемите да се удвои.

4.3 Противопоказания

Clarithromycin не трябва да се използва от пациенти, свръхчувствителни към него или към други макролидни антибиотици. Тъй като се метаболизира главно в черния дроб не трябва да се прилага при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Clarithromycin не трябва да се прилага при пациенти, които приемат терфенадин, цизаприд, пимозид, астемизол или ергоалкалоиди.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Установена е кръстосана резистентност между макролидните антибиотици.

При пациенти с леко до умерено функционално чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозировката, ако бъбречната им функция е нормална. Дозите трябва да се понижат при пациенти с тежко функционално бъбречно увреждане.

Приложението на clarythromycin при пациенти с порфирия трябва да се избягва.

Не е натрупан достатъчно опит относно ефективността и безопасността на употребата на clarythromycin при деца под 6 месечна възраст и деца инфектирани с *Mycobacterium avium complex* под 20 месечна възраст.

Лечението с антибиотици променя нормалната чревна флора, поради което може да се достигне до развитие на суперинфекция с резистентни микроорганизми. При тежка и персистираща диария, която може да бъде симптом на псевдомембранозен колит, приемът на лекарството трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки.

Специални предупреждения за помощните вещества

5 ml от суспензията 125 mg/ 5 ml съдържат 1,6 g захароза, затова лекарственият продукт не е подходящ за пациенти с вродена фруктозна непоносимост, с глюкозо/галактоза малабсорбционен синдром или захарозо/изомалтозен дефицит.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие.

Clarythromycin се метаболизира в черния дроб, където може да инхибира ензимите от цитохромния комплекс P-450. При едновременно лечение с clarythromycin, серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират чрез тази система, могат да се повишат и да предизвикат нежелани реакции. Затова, по време на лечение с clarythromycin не трябва да се прилагат терфенадин, цизаприд, пимозид или астемизол. Клиничният опит сочи, че при едновременна употреба на едно от гореизброените лекарства с



clarithromycin може да се достигне до удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, камерно трептене и "torsades de pointes".

При приемането на тези лекарствени продукти, от които пациентът се нуждае за продължително лечение се препоръчва измерването на серумните концентрации на тези лекарства, ако е възможно, а при необходимост и коригиране на дозировката.

Такива лекарствени продукти са теофилин, дигоксин, дизопирамид, триазолам, мидазолам, карбамазепин и фенитоин, ерго алкалоиди, циклоспорин, такролимус, рифабутин и итраконазол.

При едновременна употреба на clarithromycin и варфарин, или други орални антикоагуланти, неколkokратно трябва да се контролира протромбиновото време.

Едновременният прием на clarithromycin и лекарствени продукти, които редуцират холестерола и други масти в кръвта (ловастатин и симвастатин) могат да доведат до миалгия и миопатия, която да доведе до рабдомиолиза. Затова на пациентите се препоръчва да не приемат тези лекарствени продукти по време на лечението с clarithromycin.

Протромбиновото време трябва да се проверява неколkokратно при пациенти, приемащи clarithromycin едновременно с варфарин или други антикоагуланти.

Едновременният прием на clarithromycin със зидовудин, намалява резорбцията на последния. Едновременното приложение на clarithromycin и ритонавир увеличава значително /до 77%/ AUC на clarithromycin /площта на кривата на серумните концентрации/, докато AUC на метаболитът му - 14-hydroxycarithromycin, значително намалява /до 100%/.

При нормална бъбречна функция не се налага адаптиране на дозировката. При лека степен на бъбречна недостатъчност при креатининов клирънс под 60 ml/min /1.0 ml/s/, пациентът трябва да приема 1/2 доза; при креатининов клирънс под 30 ml/min /0.5 ml/s/ болният трябва да приема 1/4 доза clarithromycin.

4.6 Бременност и кърмене

Няма данни от използването на clarithromycin при бременни жени.



Проучванията при животни не са достатъчно достоверни по отношение на ефекта върху бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. (виж 5.3).

Потенциалният риск при хората не е известен.

Fromilid не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза за майката превишава риска за плода.

Майките не трябва да кърмят по време на лечението.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщени случаи за влиянието на Fromilid по отношение на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да се наблюдават по време на лечението с clarythromycin са класифицирани по-долу по групи по отношение на честота:

- много чести (>1/10)
- чести (>1/100, < 1/10)
- не чести (>1/1 000, < 1/100)
- редки (>1/10 000, < 1/1 000)
- много редки (< 1/10 000) вкл. единични докладвани случаи.

Честота на нежеланите лекарствени реакции изброени по органични системи:

Заболявания на кръвта и лимфната система

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на:
левкопения, тромбоцитопения

Заболявания от страна на нервната система

- чести: главоболие
- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на:
вертиго, виене на свят, парестезии, безсъние, дезориентация,
чувство на страх, халюцинации, психични реакции и
конвулсии.

Сетивни нарушения

- чести: нарушения във вкуса
- нечести: нарушения в обонянието, загуба на обоняние и вкус



- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: шум в ушите, преходно увреждане на слуха.

Заболяване на сърдечносъдовата система

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, “torsades de pointes”

Респираторни нарушения

- редки: диспнея, едем на гърлото (симптом на реакция на свръхчувствителност)

Гастроинтестинални и хепатобилиарни нарушения:

- чести: гадене, диспепсия, стомашна болка, повръщане, диария
- нечести: стоматит, глосит
- редки: преходно опцветяване на зъбите и езика
- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: панкреатит, псевдомембанозен колит, холестатична жълтеница, хепатит (съобщено е за чернодробна недостатъчност с фатален край при пациенти с тежко основно заболяване, които са приемали едновременно и други лекарствени продукти)

Кожа и подкожни заболявания:

- чести: обрив
- нечести: уртикария
- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: синдром на Stivens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)

Мускулоскелетни и заболяване на подлежащи тъкани:

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: артралгия и миалгия

Нарушения на бъбреци и уринарен тракт

- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност

Общи заболявания:

- редки: приемане на лекарствения продукт продължително време може да причини суперинфекция с резистентни бактерии и гъби (псевдомембанозен колит, кандидиаза)



- много редки, включват се изолирани докладвани случаи на: анафилаксия (оток по лицето, ангиоедема, затруднено дишане, неочакван шок), екзацербация на myasthenia gravis

Промени в лабораторните тестове:

- нечести: повишаване на активността на трансаминазите, алкалната фосфатаза, повишаване на серумните нива на билирубина, креатинина и уреята, удължаване на протромбиновото време.
- редки: тромбоцитопения, левкопения, неутропения, хипогликемия при пациенти, приемащи лекарствени продукти за понижаване нивото на кръвната захар.

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи за предозиране.

Предозирането може да предизвиква коремна болка, главоболие и дезориентация. След поглъщане на много голям брой таблетки се налага промивка на стомаха.

Лечението е симптоматично.

Хемодиализата вероятно не е ефикасен метод за отстраняване на clarythromycin от тялото.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: макролидни антибиотици, АТС код J01FA09.

5.1.1 Механизъм на действие

Clarythromycin е макролиден полусинтетичен дериват на еритромицина. Макролидите се свързват обратимо с Р-центъра на 50S рибозомната субединица и инхибират белтъчния синтез. В резултат на това се прекъсва нормалното функциониране на бактериалната клетка.

Благодарение на твърде разнообразната структура на рибозомите в човешката клетка, свързването на макролидите с тези рибозоми е предотвратено и това вероятно е причината за ниската токсичност на макролидите при хората. Хлорамфеникала и линкозамидите в същите бактерии се конкурират с макролидите за свързване на Р – място, което води до антагонистично действие.



Освен clarythromycin неговият метаболит 14 hydroxycalarythromycin е също ефективен. Той е два пъти по ефективен от clarythromycin по отношение на Haemophilus influenzae.

Основното действие на макролидите е бактериостатично, но то зависи от количеството на макролида, броя на бактериите и фазата на жизнения цикъл, в момента, когато е въведен антибиотикът. Подобно на другите макролиди, clarythromycin може да действа и бактерицидно. Той оказва бактерициден ефект върху Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae и Moraxella catarrhalis.

Съвременните изследвания с еритромицин са доказали, че най-добрият индикатор за прогнозиране ефективността на макролидите е времето за достигане на концентрация, надвишаваща MIC.

5.1.2 Антибактериална ефективност

Clarythromycin действа бактериостатично и бактерицидно по отношение на голям брой грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, които могат да бъдат аероби, анаероби или факултативни анаероби, други бактерии /микоплазми, уреоплазми, хламидии, легионели/ и атипични микобактерии.

Таблица 1 . Бактерии, чувствителни към clarythromycin

Аеробни грам +/- бактерии	Аеробни грам -/- бактерии	Анаеробни грам +/- бактерии
Bacillus spp. Corynebacterium spp Listeria monocytogenes Чувствителни към метицилин Staphylococcus aureus Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Streptococcus viridans	Bordetella pertussis Campylobacter jejuni H. influenzae Helicobacter pylori Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Neisseria gonorrhoeae Pasteurella multocida	Eubacterium spp Clostridium perfringens Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp. Propionibacterium acnes Грам -/- бактерии Bacteroides spp. Bacteroides fragilis Prevotella melaninogenica

Други микроорганизми

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis



Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Borrelia burgdorferi
Toxoplasma gondii
Mycobacterium avium complex
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium leprae

При определяне чувствителността на бактериите спрямо clarythromycin е използван стандартизиран метод на базата на разреждане (NCCLS). Един микроорганизъм е чувствителен към clarythromycin, ако MIC е $< 2 \mu\text{g/ml}$, а резистентен при MIC $> 8 \mu\text{g/ml}$. При стрептококи включително Streptococcus pneumoniae границата на чувствителност е MIC е $< 0,25 \mu\text{g/ml}$ и границата на резистентност е MIC е $> 1,0 \mu\text{g/ml}$.

Haemophilus influenzae е чувствителен при MIC е $< 8 \mu\text{g/ml}$ и резистентен при MIC е $\geq 32 \mu\text{g/ml}$. През 2004 European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), в която участват 28 държави публикува данни за резистентност на инвазивните щамове на Streptococcus pneumoniae за периода 1999-2002 год. Общата резистентност на пневмококи към пеницилини е 10%, към еритромицин 17% и 6% са били резистентни към пеницилин и еритромицин. Резистентността към пеницилин и еритромицин е била най-висока в страните от Южна Европа, по-специално Испания и Франция, където е била 25%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Clarythromycin е стабилен в присъствие на стомашна киселина. Бионаличността му е приблизително 55% от перорално приетата доза. Храната може да забави резорбцията, но не променя съществено бионаличността на clarythromycin. Около 20% от clarythromycin бързо се метаболизира до 14-хидрокси clarythromycin,



със същия биологичен ефект, както при clarythromycin. При здрави доброволци са установени серумни концентрации, пропорционални на количеството приета доза. Препаратът достига максимални серумни концентрации за по-малко от 3 часа. След единична перорална доза от 250 mg clarythromycin, средните концентрации са 0,62 µg/ml до 0,84 µg/ml, а след единична доза от 500 mg, те са били от порядъка на 1,77 до 1,89 µg/ml. Съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 0,4 до 0,7 µg/ml след прием на доза от 250 mg и от 0,67-0,8 µg/ml след доза от 500 mg. Стойностите на площта под кривата на серумната концентрация във времето /AUC x време/ са 4 µg/ml x h след прием на доза от 250 mg и 11 µg/ml x h след прием на доза от 500 mg.

След многократен прием на дози от 250 mg clarythromycin два пъти дневно, равновесна концентрация на clarythromycin се достига след петата доза, с максимална концентрация на clarythromycin 1 µg/ml и на 14-hydroxycalarythromycin 0.6µg/ml.

Максималните равновесни концентрации при деца, приемащи clarythromycin под форма на орална суспензия в дози 7.5 mg/kg 2 пъти дневно на всеки 12 часа са от порядъка на 3 µg/ml до 7 µg/ml, а съответните концентрации на 14-хидрокси метаболита са от 1 µg/ml до 2 µg/ml.

5.2.2 Разпространение в тъканите

Макролидите са с ниска степен на йонизация и са мастно разтворими, което обуславя доброто им разпространение в телесните течности и тъкани. Обикновено концентрациите на clarythromycin в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните концентрации. Високи концентрации са установени в белите дробове /8.8mg/kg/, сливиците /1.6 mg/kg/, лигавицата на носа, кожата, слонката, алвеоларните клетки, хрочките и средното ухо. Обемът на разпределение на clarythromycin при здрави доброволци сред прием на единична доза от 250 mg и/или 500mg е съответно 226 до 266 L или 2.5 l/kg. Обемът на разпределение на 14-хидрокси clarythromycin е 304 до 309 L. Clarythromycin се свързва в малка степен и обратимо със серумните протеини.

5.2.3 Метаболизъм и екскреция



Clarithromycin се метаболизира в черния дроб. Установени са най-малко 7 метаболита. Най-важният е 14-хидроксисclarithromycin. Clarithromycin се екскретира главно в урината под форма на метаболити или в непроменен вид и в много по-малък процент /4%/ във фекалиите. Около 20% от доза 250 mg и 30% от доза 500 mg се елиминират непроменени в урината. 10 до 15% от приетата доза се екскретират в урината под форма на 14-hydroxyclearithromycin. Времето на полуелиминиране на clarithromycin в доза 250 mg/12h е 3-4 часа, в дози 500 mg/12h , 5-7 часа.

5.2.4 Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Деца и кърмачета: Резултатите от клиничните изпитвания са показали, че фармакокинетиката на clarithromycin в доза 7.5 mg/kg телесно тегло, приета 2 пъти дневно, е подобна на фармакокинетиката при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст: Според отчетените резултати при пациенти в напреднала възраст не се налага адаптиране на дозата, освен в случаите с тежко функционално бъбречно увреждане.

Влияние на заболяване върху фармакокинетиката: След прием на 200 mg clarithromycin, при пациенти с тежко бъбречно заболяване се наблюдава повишена максимална плазмена концентрация и AUC и понижено елиминиране на clarithromycin в сравнение със здрави доброволци. Общото елиминиране на clarithromycin при пациенти с тежко бъбречно увреждане се понижава от 26,5% до 3,3%, в сравнение със здрави възрастни. Тези резултати показват необходимостта от понижение на дозата или увеличение на интервала от време между приемите при пациенти с чернодробно увреждане, те не се различават от концентрациите при здрави хора, докато концентрациите на 14-хидрокси метаболита са по-ниски.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни са на база само на база на много високо натоварване, превишаващо това при хората и което е слабо значимо за клиничната практика.

Проведените изследвания по отношение на остра токсичност са установили, че при лабораторни животни токсичността на



clarithromycin е ниска. LD50 след перорален прием е 1,5 до >5g/kg , а след парентерално приложение 0.7g/kg до > 5.0 g/kg.

Многократното прилагане на много високи дози показва, че clarithromycin оказва хепатотоксично и нефротоксично действие, а така също уврежда и стомашно-чревния тракт. Въпреки, че е установено влияние на clarithromycin върху ембриофеталното развитие, не са наблюдавани тератогенни ефекти. Няколко изпитвания "ин-витро" и "ин-виво" са установили, че той не притежава мутагенен потенциал. Не са известни литературни данни за канцерогенност. Някои лекарствени форми предизвикват локално дразнене. Clarithromycin не индуцира специфични антигени.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Гранули за орална суспенсия_125 mg/ 5 ml: carbomer, povidone, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, talc, virgin castor oil, xanthan gum, banana flavour, citric acid, colloidal anhydrous silica, titanium dioxide (E 171), sucrose, potassium sorbate

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Гранули за орална суспенсия : 2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхраняват под 30 °С.

Приготвената суспенсия може да се използва в продължение на 14 дни при температура под 25 °С, като се съхранява на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка, пластмасова запушалка, спринцовка за орално приложение, гранули за приготвяне на 60 ml орална суспенсия 125 mg/5 ml, кутия

6.6 Указания за употреба и боравене



За приготвяне на 60 ml суспензия (125 mg/ 5 ml) се прибавят 42 ml дестилирана или преварена и охладена вода.

Бутилката се разклаща предварително за да се освободят гранулите. Прибавя се около 1/2 от необходимия обем вода. Веднага се разклаща добре и се добавя останалото количество вода. Отново се разклаща добре.

Суспензията трябва да достигне до линията, маркирана върху бутилката.

7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

Krka , d.d , Novo mesto , Slovenia

8. Номер на разрешителното за употреба

9. Дата на първо издаване на разрешение за употреба /подновяване на разрешението/

10. Дата на последна редакция на КХП

25 май 2005 год

