

KRKA
Novo mesto
Slovenia

ИДС/МР/НО

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение № <i>11, 1688</i> / <i>17.11.1995г.</i>	
583/29.06.99	<i>Миса</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

FROMILID®

claritromycin

tablets

ФРОМИЛИД®

кларитромицин

таблетки

м. януари, 1997 г.



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

FROMILID® 250 tablets 250 mg

FROMILID® 500 tablets 500 mg

ФРОМИЛИД® 250 таблетки 250 мг

ФРОМИЛИД® 500 таблетки 500 мг

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 250 мг кларитромицин.

1 таблетка съдържа 500 мг кларитромицин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки филмирани

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на инфекции причинени от чувствителни към кларитромицин микроорганизми: инфекции на горните дихателни пътища (тонзилофарингит, отит на средното ухо, остър синусит), инфекции на долните дихателни пътища (остър бронхит, обостряне на хроничен бронхит, извънболнична пневмония и атипична пневмония), инфекции на кожата и подкожната тъкан, инфекции, причинени от микобактерии (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) и унищожаване на *H. pylori* при пациенти с дуоденална или стомашна язва (винаги в комбинация с други лекарства).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност; те не трябва да се чупят.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст обикновено получават 250 мг на 12 часа.

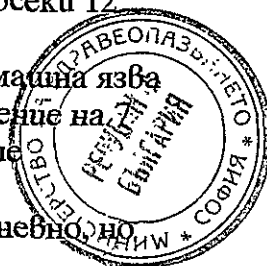
При лечение на синусит, тежки инфекции и когато инфекциозният причинител е *Haemophilus influenzae*, се дава доза от 500 мг на всеки 12 часа. Максималната дневна доза е 2 г.

За унищожаване на *H. pylori* при лечение на дуоденална или стомашна язва обикновено се прилага дневна доза от 500 до 1500 мг в продължение на до 14 дни, най-често разделени в два приема. При това показание комбинирането с други лекарства е задължително.

Деца под 12-годишна възраст получават 7,5 мг/кг два пъти дневно, не повече от 500 мг дневно.

Лечението продължава от 7 до 14 дни.

При бъбречна недостатъчност, ако клирънс на креатинина е под 0,5 мл/сек (30 мл/мин) или серумният креатинин е над 290 мкмол/л (3,3 мг/100



мл) се препоръчва намаляване на половина на дозировката или увеличаване интервала на прием.

4.3. Противопоказания

Кларитромицин не трябва да се приема от пациенти със свръхчувствителност към този или други антибиотици от групата на макролидите. Тъй като лекарството се метаболизира предимно в черния дроб, то не се дава на пациенти с много тежко чернодробно увреждане. При пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване кларитромицин не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, цизаприд или астемизол.

4.4. Предупреждения

Съществува кръстосана резистентност между антибиотиците от групата на макролидите. Тъй като лекарството се преработва предимно в черния дроб, то не се дава на пациенти с много тежко чернодробно увреждане. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция, ако бъбреците функционират нормално. Дозите трябва да се намалят при пациенти с тежко увредена бъбречна функция. Употребата на кларитромицин трябва да се избягва при пациенти с порфирия.

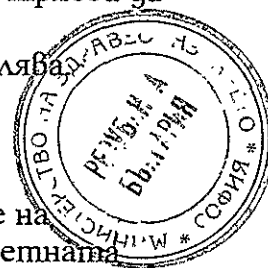
4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Кларитромицин се метаболизира в черния дроб, където може да инхибира действието на комплекса ензими цитохром P-450. Серумните концентрации на лекарства, които се метаболизират чрез тази система, може да бъдат повишени по време на едновременно лечение с кларитромицин. Това са следните лекарства: варфарин и други орални антикоагуланти, карбамазепин, теофилин, терфенадин, астемизол, цизаприд, триазолам, мидазолам, циклоспорин, такролим, дигоксин и ерго-алкалоиди. По-голяма предпазливост е необходима при пациенти, приемащи тези лекарства. Понякога е препоръчително да се измерва кръвната концентрация на тези лекарства. Протромбиновото време при пациенти, приемащи кларитромицин и варфарин едновременно, трябва да се проверява няколко пъти. При едновременна употреба на кларитромицин и зидовудин резорбцията на зидовудина се намалява.

4.6. Бременност и кърмене

Няма съобщения за вредни ефекти на кларитромицина по време на бременност и кърмене. Той може да се прилага само след съответната преценка на потенциалната полза по отношение на потенциалния риск.

4.7. Влияние върху психо-физическото изпълнение



Кларитромицинът не повлиява психо-физическото изпълнение на пациента.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са гагене, повръщане, диария и коремна болка.

При поява на тежка и продължителна диария трябва да се изключи псевдомембранозен колит, който може да възникне в някои случаи. Могат да възникнат и stomatitis, глосит, главоболие, реакции на свръхчувствителност (уртикария, анафилаксия, много рядко синдром на Stevens-Johnson), преходна промяна на вкуса, реакции от страна на централната нервна система при отделни пациенти (световъртеж, объркване, чувство на страх, безсъние, кошмари). Нежеланите ефекти са слабо изразени при повечето пациенти.

Изключително рядко се появяват повишена активност на чернодробните ензими и холестатична жълтеница.

4.9. Предозиране

Предозирането обикновено води до стомашно-чревни нарушения, главоболие и объркване. Ако е погълнато много голямо количество таблетки, необходима е стомашна промивка. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

5.1.1. Ефективност *in vitro* и *in vivo*

Кларитромицинът притежава същия диапазон на активност като еритромицина. Освен това той действа и върху атипичните микобактерии. Той е ефективен *in vitro* срещу многобройни клинически значими Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми като аероби, анаероби или факултативни анаероби и други бактерии.

Чувствителността *in vitro* варира според географската област; има и разлики по отношение на лабораторните методи.

Щамове на *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, които са чувствителни на пеницилин и еритромицин, са чувствителни и на кларитромицин. Ако са резистентни на еритромицин, те са резистентни и на кларитромицин. Кларитромицинът е ефективен срещу стрептококи от групите А, В, С, G и *S. bovis*. Щамове на *S. pneumoniae* са доста чувствителни на кларитромицин, освен ако не са резистентни към еритромицин. Ентерококите обикновено са резистентни на кларитромицин.



Кларитромицинът обикновено е най-ефективният макролид срещу *Bacillus species* (MIC₉₀ 0,12 мг/л).

Кларитромицин е ефективен или умерено ефективен срещу *Campylobacter* spp. и е по-ефективен от еритромицина срещу *Helicobacter pylori*. От останалите Грам-отрицателни бактерии, кларитромицинът действа добре срещу *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* и *Moraxella catarrhalis*. Той има променлив ефект върху *H. influenzae*. За разлика от еритромицина ефективността на кларитромицина срещу *H. influenzae* нараства, което се дължи на метаболита 14-хидрокси-кларитромицин, чийто ефект върху тази бактерия е приблизително два пъти по-голям от този на кларитромицина.

Кларитромицинът не действа върху *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas species* и срещу метицилин-резистентните щамове на *S. aureus*.

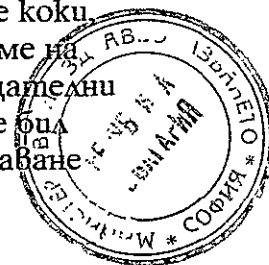
Той е ефективен срещу Грам-положителни анаероби като *Clostridia* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp. и *Propionibacterium*. Той има променлив ефект върху Грам-отрицателни анаероби като *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis*.

Сред макролидите кларитромицинът е най-ефективен срещу *Chlamidia trachomatis* и *C. pneumoniae*. Той има добър ефект върху *Mycoplasma pneumoniae*. Изолатите на *Ureaplasma urealyticum* са чувствителни на кларитромицин. *Mycoplasma hominis* са резистентни на кларитромицин и еритромицин. Кларитромицинът е ефективен срещу редица микобактерии с изключение на *Mycobacterium tuberculosis*. Сред всички макролиди той е най-ефективен срещу *Mycobacterium avium complex* (MAC) *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium chelonae*. Той действа и срещу *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium leprae*. Сред трепонемите той е активен срещу *Bordetella burgdorferi*, а ефективността му срещу *Treponema pallidum* не е известна. Той е ефективен и срещу *Toxoplasma gondii*. Кларитромицин заедно с метаболита си 14-хидрокси-кларитромицин оказва синергично действие върху *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp. и някои стрептококи и стафилококи.

Ефект на кларитромицина върху чревната микрофлора

Ефектът на кларитромицина върху микрофлората е бил определен върху здрави доброволци, получаващи кларитромицин 250 мг два пъти дневно в продължение на 7 дни. Значими промени в броя на стафилококите, микрококите, ентерококите, аеробните дифтероиди, анаеробните коки, еубактериите, *clostridia* и *Veillonella* не са били наблюдавани по време на изследването. Растежът на колонии от стрептококи, Грам-отрицателни чревни бактерии, лактобацили, бифидобактерии и *Bacteroides* spp. е бил умерено подтиснат. При двамата доброволци се е установило увеличаване на *Candida albicans*.

5.1.2. Механизъм на действие

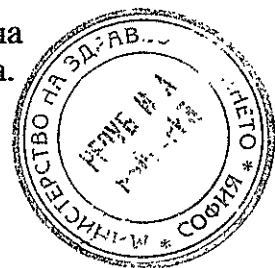


Механизмът на действие вероятно е същият като на еритромицина. Макролидите се свързват обратимо с Р-мястото на рибозомната субединица 50S и инхибират синтеза на РНК-зависимия протеин. Те предотвратяват продължаването на протеиновата верига и/или транслокацията (пренасяне на аминокиселини от транспортната РНК към информационната РНК. Тъй като не се образуват важни пептиди, се стига до протеинна недостатъчност и прекъсване на нормалното функциониране на клетката.

Различната структура на рибозомите не позволява свързването с рибозомите на еукариотните клетки, което вероятно е причината за много ниската токсичност на макролидите за човека. Хлорамфениколът и линкозамидите се конкурират с макролидите за свързване с Р-местата на някои бактерии, което води до антагонистичното им действие. Първичното действие на макролидите е бактериостатично. Тяхното действие обаче зависи от количеството на макролида, броя на наличните бактерии и стадия на жизнения цикъл на бактериите по време на прилагането на антибиотика. Както и другите макролиди, кларитромицинът може да оказва и бактерицидно действие. Той има бактерициден ефект върху *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Съвременните изследвания на еритромицина показват, че най-добрият показател за предвиждане на ефективността на макролида е времето за задържане на концентрацията на този антибиотик над MIC. Еднократни дози или дози, разделени в два приема, са били ефективни, въпреки че концентрациите са оставали продължително време под MIC. Този факт не може да се обясни. Той може да се отнася до постантибиотичен ефект, продължителен ефект на субинхибиторни концентрации или защита на микроорганизма.

5.1.3. Резистентност към макролиди

Резистентността на метицилин-чувствителните *S. aureus* е между 1-50%, докато повечето метицилин-резистентни *S. aureus* са резистентни към макролиди. Резистентността на пневмококите е най-често под 5%. Резистентността на *S. pyogenes* е най-често под 5%. Резистентността на *H. influenzae* към еритромицин в Европа е между 16 и 28%. Той е предимно умерено чувствителен. Резистентността на *Moraxella catarrhalis* и *Corynebacterium diphtheriae* е рядка. Резистентността на *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* е също много рядка. Съществува силно изразена кръстосана резистентност между еритромицин и кларитромицин.



5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетиката на кларитромицина е била изследвана на здрави доброволци, пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане, бебета, деца и пациенти в напреднала възраст. Концентрацията на кларитромицина и

метаболизмите му в телесните течности е била определяна предимно чрез газ-хроматография с висока разделителна способност (HPLC).

5.2.1. Резорбция

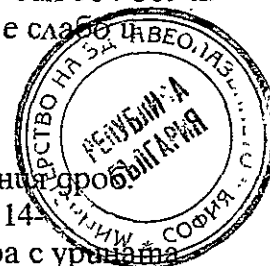
Кларитромицинът е стабилен в присъствие на стомашна киселина. Бионаличността му е приблизително 55% от перорално приложената доза. Храната може да забави резорбцията, но не повлиява съществено бионаличността на кларитромицина. Около 20% от кларитромицина бързо се метаболизира до 14-хидроксикларитромицин, който има подобен на кларитромицина биологичен ефект. В здрави доброволци са достигнати серумни концентрации, пропорционални на размера на перорално приложените дози. Максималните серумни концентрации се достигат за по-малко от 3 часа. Средните концентрации, установени след единична перорална доза от 250 мг кларитромицин, са били 0,62 до 0,84 мг/л; след единична перорална доза от 500 мг кларитромицин - 1,77 до 1,89 мг/л. Съответните стойности на 14-хидроксиметаболита са били 0,4 до 0,7 мг/л след доза от 250 мг и 0,67 до 0,8 мг/л след доза от 500 мг. Стойностите на AUC под кривата серумна концентрация-време са били 4 и 11 мг/л/ч след доза от 250 мг и 500 мг. След прилагането на няколко дози от 250 мг два пъти дневно равновесни концентрации на кларитромицин се достигат след петата доза с максимални концентрации на кларитромицин 1 мг/л и на 14-хидроксикларитромицин 0,6 мг/л.

5.2.2. Проникване в тъканите

Макролидите имат ниска степен на йонизиране и са мастноразтворими, което позволява добро проникване в телесните течности и тъкани. По правило концентрациите на кларитромицина в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните. Високи концентрации се намират в белите дробове - 8,8 мг/кг, в тонзилите - 6,7 мг/кг, назалната лигавица, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, храчките и средното ухо. Обемът на разпределение на кларитромицина след единична доза от 250 мг или 500 мг, приложени на здрави доброволци, е бил 226 до 266 л и/или 2,5 л/кг. Обемът на разпределение на 14-хидроксикларитромицина е бил 304-309 л. Свързването на кларитромицина със серумните протеини е слабо обратимо.

5.2.3. Метаболизъм и екскреция

Кларитромицинът се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Открити са поне 7 метаболита. Най-голямо значение има 14-хидроксикларитромицина. Кларитромицинът се екскретира с урината под формата на метаболит или в непроменен вид. Той се екскретира в по-малък процент с фекалиите (4%). Около 20% от дозата 250 мг или 30% от 500 мг се елиминират в непроменен вид с урината. 10 до 15% от



дозата се екскретира в урината под формата на 14-хидрокси Klaritromicin.

Времето на полуелиминиране на Klaritromicin при доза 250 мг/12 часа е 3 до 4 часа; при доза 500 мг/12 ч - 5 до 7 часа.

5.2.4. Влияние на възрастта върху фармакокинетиката

Деца и бебета: Според проучванията, фармакокинетиката на Klaritromicin, приложен в доза 7,5 мг/кг телесно тегло два пъти дневно, е подобна на тази при възрастните.

Пациенти в напреднала възраст: Резултатите показват, че не е необходима корекция на дозата при пациентите в напреднала възраст, освен в случай на тежко увреждане на бъбречната функция.

Влияние на някои заболявания върху фармакокинетиката: След поемане на 200 мг Klaritromicin е било наблюдавано увеличение на максималната концентрация и AUC и намаление на елиминирането на Klaritromicin с 26,5% до 3,3% при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Тези резултати показват, че при тежко бъбречно увреждане дозата трябва да се намали или да се увеличи интервала между дозите.

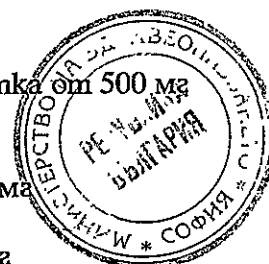
5.3. Предклинични данни за безопасност

Острите токсикологични изследвания показват ниска токсичност на Klaritromicin за лабораторните животни. Намерени са стойности на LD50 1,5-5 г/кг след перорално дозиране и 0,7-5,0 г/кг след парентерално прилагане. Многократното приложение на много високи дози е показало, че Klaritromicinът има хепатотоксичен, нефротоксичен ефект и вреден ефект върху органите от храносмилателната система. Въпреки че е била намерена връзка с ефектите на Klaritromicin върху ембриофеталното развитие, не е наблюдаван тератогенен ефект. Няколко проучвания *in vitro* и *in vivo* са показали, че той няма мутагенен потенциал. В литературата не са намерени проучвания на канцерогенността. Някои лекарствени форми са причинили локално дразнене. Klaritromicinът не индуцира специфични антигени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните съставки

	Таблетка от 250 мг	Таблетка от 500 мг
Сърцевина		
Maize starch	0.1000 мг	0.2000 мг
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	0.0270 г	0.0540 г
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	0.0275 г	0.0550 г
Colloidal anhydrous silica	0.0065 г	0.0130 г



Pregelatinized starch	0.0500 g	0.1000 g
Polacrilin potassium	0.0150 g	0,0300 g
Talc	0.0165 g	0.0330 g
Magnesium stearate	0.0075 g	0.0150 g
Purified water	0.1726 g*	0.3452 g*
Покривен слой		
Hydroxypropyl methylcellulose 6 cps	0.01440 g	0.02887 g
Talc	0.00133 g	0.00266 g
Colour quinoline yellow E104	0.00007 g	0.00007 g
Propylene glycol	0.00110 g	0.00220 g
Titanium dioxide	0.00310 g	0.00620 g
Purified water	0.12860 g*	0.25720 g*

*Не се появява в крайния продукт, изпарява се по време на процеса.

6.2. Несъвместимости

Не са познати.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се пази от влага. Да не се съхранява при температури над 25°C. Да се пази на място, недостъпно за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

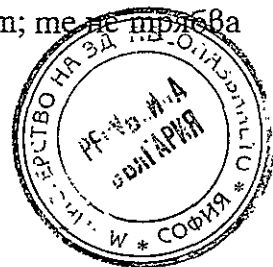
Алуминиево - PVC/PVDC фолио

6.6. Указания за употреба и работа с препарата

Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност; те не трябва да се чупят.

6.7. Име и адрес на производителя

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia



1. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ РЕДАКЦИЯ НА КХП