



Кратка характеристика на продукта

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № К-8941/04.05.07	
655/27.04.04	<i>Марио</i>

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fromilid® uno modified-release tablets 500 mg
Фромилид-уно таблетки с изменено освобождаване 500 мг

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с изменено освобождаване съдържа 500 mg clarithromycin.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване: жълти, овални, конвексни филмирани таблетки с отпечатано U от едната страна.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на инфекции, причинени от чувствителни към clarithromycin микроорганизми: инфекции на горните дихателни пътища (напр. тонзилофарингит, остър синусит), инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит и пневмония), инфекции на кожата и подкожните тъкани (напр. фоликулит, целулит, еризипел).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетката не трябва да се чупи. Пациентите трябва да вземат лекарствения продукт по време на хранене.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст обикновено получават една таблетка от 500 mg през 24 часа. При по-тежки инфекции се дават две таблетки от 500 mg през 24 часа.

На деца под 12-годишна възраст се дава Fromilid суспензия.

4.3 Противопоказания

Clarithromycin е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към clarithromycin, към някоя от съставките на лекарството или към други макролидни антибиотици.

Clarithromycin не трябва да се прилага при пациенти, които се лекуват с terfenadine, cisapride, pimozide, astemizole или ерго-алкалоиди.

При бъбречна недостатъчност Fromilid uno таблетки не трябва да се прилагат, ако креатининовият клирънс е под 0.5 ml/s (30 ml/min).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При макролидните антибиотици съществува кръстосана резистентност.

Clarithromycin се метаболизира предимно в черния дроб. Трябва да се внимава при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане. Fromilid uno не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна и бъбречна дисфункция.

Той не се препоръчва и при пациенти с порфирия.

Лечението с антибиотици променя нормалната чревна флора, поради което може да възникне суперинфекция с резистентни микроорганизми. В случай на тежка и персистираща диария, която може да бъде показателна за псевдомембранозен колит, приложението на лекарството трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Clarithromycin се метаболизира в черния дроб, където той може да инхибира действието на ензимния комплекс цитохром P₄₅₀. Серумните концентрации на лекарствата, които се метаболизират чрез тази система, може да се увеличат при



едновременно лечение с clarithromycin и да предизвикат нежелани реакции. Поради това terfenadine, cisapride, pimozone или astemizole не трябва да се дават по време на лечение с clarithromycin. Клиничният опит показва, че едновременното приложение на terfenadine, cisapride, pimozone или astemizole с clarithromycin може да предизвика удължен QT interval, камерна тахикардия, камерно трептене и "torsades de pointes".

Clarithromycin не трябва да се прилага едновременно с ерго-алкалоиди, защото серумните концентрации на ерго алкалоидите може да се увеличат и да доведат до токсични ефекти.

При някои лекарства, които трябва да се вземат продължително време, се препоръчва измерване на серумните концентрации и, ако е необходимо, коригиране на дозата. Тези лекарства включват: theophylline, digoxin, disopyramide, triazolam, midazolam, carbamazepine и phenytoin, cyclosporine, tacrolimus, rifabutin и itraconazole.

Едновременната употреба на clarithromycin и лекарства за намаляване нивото на холестерола и други масти в кръвта (lovastatin and simvastatin) може да предизвика миалгия, която може да доведе до рабдомиолиза. Поради това се препоръчва пациенти, лекувани с clarithromycin, да не използват тези лекарства.

При пациенти, лекувани с clarithromycin, вземащи едновременно warfarin или други антикоагуланти, трябва няколко пъти да се проверява протромбиновото време.

Едновременното приложение на clarithromycin с ritonavir води до значително повишение на AUC на clarithromycin. Ако бъбречната функция е нормална, не е необходимо коригиране на дозата. На пациенти с бъбречна недостатъчност се дават таблетки clarithromycin с незабавно освобождаване.

Тъй като не са провеждани изследвания на взаимодействията между clarithromycin с удължено освобождаване и zidovudine, препоръчва се пациентите, които се нуждаят от двете лекарства, да вземат clarithromycin с незабавно освобождаване.

Едновременното приложение на clarithromycin, таблетки с незабавно освобождаване и zidovudine, за лечение на пациенти със СПИН, понижава стационарното състояние (седи-стейт) концентрацията на zidovudine. При приложение на clarithromycin двукратно дневно по 500 mg, седи-стейт AUC на zidovudine се редуцира средно с 12% (n = 4). Индивидуалните нива варират от понижаване с 34% до повишение с 14%. Основавайки се на ограничените данни при 24 пациенти, когато clarithromycin таблетки са били предписвани два до четири часа преди zidovudine пероралното приложение на zidovudine, седи-стейт C_{max} е било повишено с приблизително 2 пъти, след което AUC е останал непроменен. Взаимодействието е малко вероятно да бъде от значение при по-голяма част от пациентите, но все пак при някои от тях може да се наблюдава по-голямо понижаване на концентрацията на zidovudine.

4.6 Бременност и кърмене

Няма проучвания на вредните ефекти на clarithromycin по време на бременност и кърмене при човека. Clarithromycin може да се прилага при бременни жени само по изключение, въз основа на преценка на лекаря, че потенциалната полза от лечение надхвърля потенциалния риск. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения, че лекарството повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Нежеланите реакции включват гадене, намален апетит, повръщане, диария и коремна болка. Продължителната и тежка диария може да бъде признак на псевдомембранозен колит, който може да бъде причинен от употребата на антибиотици.

наблюдават също и възпаление на устата (стоматит, глосит), преходно оцветяване на зъбите и езика, главоболие, реакции на свръхчувствителност (уртикария, анафилаксия, много рядко синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза), преходна промяна на мириза и вкуса, преходно увреждане на слуха, парестезии, шум в ушите и нарушения на централната нервна система при отделни пациенти (световъртеж, замайване, объркване, чувство на страх, безсъние, кошмари, халюцинации, психотична реакция и гърчове). Нежеланите реакции са предимно слабо изразени и преходни.

Изключително рядко се появява повишена активност на чернодробните ензими и холестатична жълтеница. Тези ефекти може да са тежки, но те най-често са преходни. При малко пациенти с тежко основно заболяване, вземащи и други лекарства, обаче се съобщава за чернодробна недостатъчност с летален изход.

Рядко се съобщава за хипогликемия. В повечето случаи тези пациенти са вземали едновременно лекарства за намаляване на нивото на кръвната захар.

При отделни пациенти са наблюдавани повишение на креатинина, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, панкреатит и тромбоцитопения.

По време на лечение с clarithromycin при отделни пациенти може да възникнат удължение на QT интервала, камерна тахикардия и "torsades de pointes".

4.9 Предозиране

Предозирането обикновено води до повръщане, коремна болка, главоболие и объркване. След поглъщане на много голям брой таблетки е показана стомашна промивка. Лечението е симптоматично.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС класификация: макролиден антибиотик (J01FA09).

5.1 Фармакодинамични свойства

5.1.1. Механизъм на действие

Clarithromycin е макролидно полусинтетично производно на erythromycin. Макролидите се свързват с Р-мястото на 50S рибозомна субединица и инхибират синтеза на протеините. Това води до прекъсване на нормалното функциониране на бактериалната клетка. Поради силно вариабилната структура на рибозомите в човешките клетки макролидите не се свързват с тези рибозоми, което вероятно е причината за ниската токсичност на макролидите за човека.

Chloramphenicol и линкозамидите се конкурират с макролидите за свързването с Р-местата при някои бактерии, което води до антагонистично действие.

Освен clarithromycin, неговият метаболит 14-hydroxy clarithromycin е също ефективен. Той е два пъти по-активен срещу *Haemophilus influenzae* от самия clarithromycin.

Първичното действие на макролидите е бактериостатично. Техният ефект обаче зависи от количеството на макролида, от броя на наличните бактерии и стадия на жизнения цикъл на бактериите при прилагането на антибиотика. Както другите макролиди, clarithromycin може също да оказва и бактерицидно действие. Той има бактерициден ефект върху *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Съвременните изследвания с макролиди показват, че най-добрият индикатор за предвиждане на ефективността на един макролид е времето, когато серумните концентрации на този антибиотик са над MIC.

5.1.2. Антибактериална ефективност

Clarithromycin оказва бактериостатично и бактерицидно действие срещу клинически значими Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии.



анаероби или факултативни анаероби, други бактерии (микоплазми, уреоплазми, хламидии, легионели) и атипични микобактерии.

Таблица 1 Бактерии, чувствителни на clarithromycin

Аеробни Грам-положителни бактерии	Аеробни Грам-отрицателни бактерии	Анаеробни бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Грам-положителни бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	Грам-отрицателни бактерии
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Други микроорганизми		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>		
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		
<i>Mycobacterium chelonae</i>		
<i>Mycobacterium kansasii</i>		
<i>Mycobacterium xenopi</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		

Чувствителността на бактериите към clarithromycin се определя, като се използва стандартизирана процедура (NCCLS), която се основава на метода на разреждане. Една бактерия се счита за чувствителна на clarithromycin, ако MIC е $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, и за резистентна на clarithromycin, ако MIC е $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. Границата на чувствителност за стрептококи, включително *Streptococcus pneumoniae*, е MIC $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$, а границата на резистентност - MIC $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* е чувствителен, ако MIC е $\leq 8 \mu\text{g/ml}$, и резистентен, ако MIC е $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

5.2 Фармакокинетични свойства

5.2.1. Резорбция

Резорбцията на clarithromycin от таблетките с удължено освобождаване се забавя, но е равна на резорбцията от таблетките с незабавно освобождаване при еднакви дневни дози. Времето за достигане на максимални концентрации се увеличава. Максималните концентрации са в известна степен по-ниски. След времето за достигане на максималните концентрации (t_{max}) кинетиката на clarithromycin за двете лекарствени форми е еднаква. Равновесно състояние се достига до 3 дни. Бионаличността е по-ниска с 30%, ако пациентът приема таблетките освобождаване на гладно, поради това болните трябва да вземат лекарството с храната.

5.2.2. *Навлизване в тъканите*

Концентрациите на clarithromycin в тъканите са около 10 пъти по-високи от серумните. Високи концентрации се откриват в белите дробове (8.8 mg/kg), тонзилите (1.6 mg/kg), назалната лигавица, кожата, слюнката, алвеоларните клетки, храчките и средното ухо. Свързването на clarithromycin със серумните протеини е слабо и обратимо.

5.2.3. *Метаболизъм и екскреция*

Clarithromycin се метаболизира в черния дроб. Открити са най-малко 7 метаболита. Най-значимият е 14-hydroxy clarithromycin. Времето на полуелиминиране е еднакво за двете лекарствени форми. Около 40% от clarithromycin се елиминира с урината и до 30% с фекалиите.

5.2.4. *Влияние на възрастта или заболяването върху фармакокинетиката*

Пациенти в напреднала възраст: Резултатите показват, че не е необходимо коригиране на дозите при пациенти в напреднала възраст, освен ако бъбречната им функция не е тежко увредена.

Влияние на заболяването върху фармакокинетиката: След приемане на 200 mg clarithromycin е наблюдавано повишение на максималната концентрация и AUC и намаляване на елиминирането на clarithromycin при пациенти с тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. Тези резултати показват, че е необходимо известно коригиране на дозите при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Поради това таблетките с удължено освобождаване не са подходящи при пациенти с креатининов клирънс под 0.5 ml/s (30 ml/min). Тези пациенти трябва да получават коригирани дози таблетки clarithromycin с незабавно освобождаване.

5.3 **Предклинични данни за безопасност**

Проучванията на острата токсичност за показали ниска токсичност на clarithromycin за опитните животни.

Стойностите на LD₅₀ са от 1.5 до над 5.0 g/kg след перорално приложение и от 0.7 до над 5.0 g/kg след парентерално приложение. Многократното приложение на много високи дози е показало, че clarithromycin има хепатотоксични и нефротоксични ефекти и вредно действие върху стомашно-чревния тракт. Въпреки че е намерена връзка с ефектите на clarithromycin върху ембрио-феталното развитие, не е наблюдаван тератогенен ефект. Няколко изследвания *in vitro* и *in vivo* са показали, че той няма мутагенен потенциал. В литературата не могат да се намерят изследвания за канцерогенност. Някои лекарствени форми са предизвикали локално дразнене. Clarithromycin не предизвиква образуване на специфични антигени.

6 **ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

6.1 **Списък на помощните вещества**

Sodium alginate, sodium calcium alginate, lactose monohydrate, povidone, polysorbate 80, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, talc, hydroxypropyl methylcellulose, quinoline yellow colour (E104), titanium dioxide (E171), propylene glycol.

6.2 **Несъвместимости**

Не са известни.

6.3 **Срок на годност**

2 години

6.4 **Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се пази от влага. Да се съхранява при температура до 25°C.



Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 5 таблетки с изменено освобождаване в сгъваема кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 7 таблетки с изменено освобождаване в сгъваема кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PVDC фолио): 14 таблетки с изменено освобождаване в сгъваема кутия.

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Няма специални изисквания.

7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА НА КХП

25 ноември, 2002 г.

