

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-13604/22.06.2006

699/20.06.06

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

*Klacid SR* / Клацид *SR*, таблетки с удължено освобождаване

### 2. Качествен и количествен състав

Активно вещество:  
*Clarithromycin*

mg / таблетка  
500.00

### 3. Лекарствена форма

Жълта, овална таблетка с изменено освобождаване, съдържаща 500 mg *clarithromycin*.  
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

*Klacid SR*, таблетки с удължено освобождаване, е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми. Индикациите включват:

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

Инфекции на горните дихателни пътища, като например синусит и фарингит.

*Klacid SR*, таблетки с удължено освобождаване, е показан също така за лечение на умерени до средно тежки инфекции на кожата и кожните придатъци, като например фоликулит, целулит и еризипел.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Възрастни: Обичайната дозировка на *Klacid SR*, таблетки с удължено освобождаване, при възрастни е, една таблетка с удължено освобождаване от 500 mg дневно, приета с храна.

При по-тежки инфекции, дозировката може да се увеличи на две таблетки с удължено освобождаване от 500 mg дневно. Обичайната продължителност на терапията е 7 до 14 дни.

Деца над 12 години: Като при възрастни.



Деца под 12 години: Да се използва *Klacid 125 mg/5 ml*, гранули за перорална суспензия или *Klacid 250 mg/5 ml*, гранули за перорална суспензия.

*Klacid SR*, таблетки с удължено освобождаване, не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min). За тези популации може да се използва *Klacid 250 mg*, таблетки с незабавно освобождаване (вж. точка 4.3 Противопоказания).

### 4.3. Противопоказания

*Clarithromycin* е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към макролидни антибиотици.

*Klacid SR* не трябва да се прилага съвместно с ерготаминови производни.

Тъй като дозировката от 500 mg дневно не може да бъде намалена, *Klacid SR*, таблетки с удължено освобождаване, е противопоказан при пациенти с креатинов клирънс по-малък от 30 ml/min.

Противопоказано е едновременното приложение на *clarithromycin* и някой от следните лекарствени продукти: *cisapride*, *pimozide* и *terfenadine*. Докладвани са повишени нива на *cisapride*, *pimozide* и *terfenadine* при пациенти, получаващи някой от изброените лекарствени продукти, едновременно с *clarithromycin*. 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 едновременно приложение на *astemizole* и други макролиди.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

*Clarithromycin* се отделя главно през черния дроб и бъбреците. Да се проявява внимание при приложението на този антибиотик при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Продължителната или повторна употреба на *clarithromycin* може да доведе до свръхрастеж на резистентни бактерии или гъбички. Ако се появи суперинфекция, трябва да се преустанови *clarithromycin* и да се започне подходящо лечение.

### 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Доказано е, че *clarithromycin* не взаимодейства с орални контрацептиви.

Подобно на другите макролидни антибиотици, употребата на *clarithromycin* от пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които се метаболизират от системата цитохром P450 (напр. *warfarin*, ерготаминови производни, *triazolam*, *midazolam*, *disopyramide*, *lovastatin*, *rifabutin*, *phenytoin*, *cyclosporin* и *tacrolimus*) може да се асоциира с покачване на серумните нива на тези лекарствени продукти. Съобщава се

за рабдомиолиза, свързана с едновременното приложение на clarithromycin и инхибитори на HMG-CoA редуктазата, като lovastatin и simvastatin.

Приложението на clarithromycin при пациенти, получаващи theophylline се свързва с повишаване на серумните нива на theophylline и потенциална токсичност на theophylline.

Употребата на clarithromycin при пациенти получаващи warfarin може да доведе до потенциране на ефекти от warfarin. При тези пациенти трябва често да се проследява протромбиновото време.

Ефектите на digoxin може да се потенцират при едновременната употреба с clarithromycin. Трябва да се обмисли проконтролиране на серумните нива на digoxin.

Clarithromycin може да потенцира ефектите на carbamazepine в резултат на намаляване на нивата на екскреция.

Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействията с Klacid SR, таблетки с удължено освобождаване, и zidovudine. Ако се налага едновременно приложение на clarithromycin и zidovudine, се препоръчва да се използва clarithromycin с незабавно освобождаване.

Ritonavir повишава AUC (площта под кривата),  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на clarithromycin, когато се прилагат едновременно. Поради широкият терапевтичен спектър на clarithromycin, не се налага редуциране на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. Затова пък при пациенти с нарушена бъбречна функция, трябва да се използва clarithromycin с незабавно освобождаване. Дозировки на clarithromycin по-високи от 1 g/дневно не трябва да се прилагат едновременно с ritonavir.

#### 4.6. Бременност и лактация

Не е установено дали clarithromycin е безопасен по време на бременност и лактация при деца. Ето защо clarithromycin не трябва да се прилага по време на бременност и лактация, ако ползата не превишава възможния риск.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма вероятност лекарственият продукт да има ефект.

#### 4.8. Нежелани ефекти

Като цяло clarithromycin се понася добре. Нежеланите ефекти включват гадене, диспепсия, диария, повръщане, болка в корема и парестезия. Докладвани са стоматит, глосит, монилиаза в устата и промяна в цвета на езика. Други нежелани ефекти 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 съобщения за увреждане на обонянието, обикновено придружено с промяна на вкуса. Съществуват и съобщения за промяна в цвета на зъбите при пациенти, лекувани с *clarithromycin*. Обикновено промяната в цвета на зъбите е обратима при професионално почистване от стоматолог.

Има съобщения за преходни реакции от страна на централната нервна система, включително замаяност, вертиго, безпокойство, безсъние, кошмари, тинитус, объркване, дезориентация, халюцинации, психоза и деперсонализация. Има съобщения за загуба на слуха от *clarithromycin*, които обикновено са обратими след спиране на лечението. Рядко е съобщаван псевдомембранозен колит от *clarithromycin*, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ. Има редки съобщения за хипогликемия, като при някои от случаите тя е настъпила при пациенти на едновременно лечение с перорални хипогликемични лекарствени продукти или инсулин. Съобщени са изолирани случаи на левкопения и тромбоцитопения.

Както за другите макролиди, има съобщения за чернодробна дисфункция (която обикновено е обратима), включително променени чернодробни функционални тестове, хепатит и холестаза с или без жълтеница. Дисфункцията може да е тежка и много рядко е съобщавана фатална чернодробна недостатъчност.

Рядко са съобщавани случаи на повишен серумен креатинин, интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, панкреатит и гърчове.

Както с другите макролиди, има редки съобщения за удължаване на QT-интервала, камерна тахикардия и *Torsade de Pointes* с *clarithromycin*.

#### 4.9. Предозиране

Съобщенията показват, че може да се очаква пероралният прием на големи количества *clarithromycin* да породи стомашно-чревни симптоми. Един пациент с анамнеза за биполярно разстройство е погълнал 8 g *clarithromycin* с последващи прояви на увреден ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. Нежеланите ефекти, предружаващи предозирането, трябва да се третират чрез стомашен лаваж и общи поддържащи мерки. Както с другите макролиди, серумните нива на *clarithromycin* не се очаква да се повлияят значително от хемодиализа или перитонеална диализа.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Микробиология

*Clarithromycin* е полусинтетичен дериват на erythromycin A. Той упражнява антибактериалното си действие посредством свързване с 50s рибозомалната субединица на чувствителни бактерии и потиска белтъчния синтез. Той е много мощен срещу широк спектър от аеробни и анаеробни грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации (MIC) на *clarithromycin*



като цяло са два пъти по-ниски от *MIC* на *erythromycin*.

14-хидроксид метаболитът на *clarithromycin* има също антимикуробна активност. *MIC* на този метаболит е еднаква или два пъти по-висока от *MIC* на изходното вещество, с изключение за *H. Influenzae*, в който случай 14-хидроксид метаболитът е два пъти по-активен в сравнение с изходното вещество.

*Clarithromycin* обикновено притежава активност срещу следните микроорганизми *in vitro*:

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

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

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

Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*; *Chlamydia pneumoniae*.

Анаероби: *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

*Clarithromycin* също има бактерицидно действие срещу няколко бактериални щамове. Тези микроорганизми включват *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и *Campylobacter species*.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на пероралните таблетки с изменено освобождаване *clarithromycin* е проучена при възрастни индивиди и сравнена с тази на *clarithromycin* 250 mg и 500 mg, таблетки с незабавно освобождаване. Установи се, че степента на абсорбция е еквивалентна при приема на еднакво количество дневни дози. Абсолютната бионаличност е около 50%. Беше установено малко или не непредвидимо натрупване, и че характерът на метаболизма остава непроменен при хора, след многократно дозиране. Въз основа на изводите за еквивалентната степен на абсорбция, са установени следните *in vivo* и *in vitro* данни за модифицирания състав с изменено освобождаване.

*In vivo*: Резултатите на проучванията *in vivo* показват, че свързването на *clarithromycin* с човешките плазмени протеини е около 70% при концентрации 0.45 до 45 mcg/ml. Понижаване в свързването до 41% при 45.0 mcg/ml предполага, че местата на свързване



се насищат, но това се среща само при концентрации много над терапевтичните нива на продукта.

*In vivo*: Нивата на *clarithromycin* във всички тъкани, с изключение на централната нервна система, са няколко пъти по-високи отколкото циркулиращите нива на продукта. Най-високи концентрации са установени в тъканите на черния дроб и белите дробове, където съотношението тъкан/плазма достига стойности от 10 до 20.

Фрамакокинетичното поведение на *clarithromycin* не е линейно. При нахранени пациенти, получили 500 mg *clarithromycin*, таблетки с удължено освобождаване, един път дневно, най-високите стойности на стабилни плазмени концентрации на *clarithromycin* и *14-hydroxy clarithromycin* са съответно 1.3 и 0.48 mcg/ml. Когато дозата е увеличена до 1000 mg дневно, тези стойности на стабилни плазмени концентрации са съответно 2.4 mcg/ml и 0.67 mcg/ml. Елиминационният полуживот на изходния продукт и метаболита са съответно около 5.3 и 7.7 часа. Действителният полуживот на *clarithromycin* и неговият хидрокси метаболит клони да бъде по-висок при по-високи дози.

Екскрецията в урината е приблизително 40% от дозата *clarithromycin*. Елиминирането с фекалиите е около 30%.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

При повторни изследвания на дозировката е установено, че токсичността на *clarithromycin* се свързва с дозата и продължителността на лечение. При всички видове черният дроб е основен прицелен орган, като чернодробните лезии стават видими след 14-ия ден при кучета и маймуни. Нивата на системно излагане, асоциирани с тази токсичност не са известни, но токсичните mg/kg дози са по-високи от препоръчителните за лечение на пациенти.

Няма доказателства за мутагенно действие на *clarithromycin* по време на редица тестове *in vivo* и *in vitro*.

Изследванията върху раждаемостта и способностите за репродукция при плъхове не са показали отклонения от нормата. Изследванията за тератогенност при плъхове *Wistar* (перорално) и *Sprague-Dawley* (перорално и интавенозно), с бели новозеландски зайци и маймуни от вида *Synomolgous*, не успяват да покажат някаква тератогенност на *clarithromycin*. По-нататъчни сходни проучвания с плъхове *Sprague-Dawley* са показали ниска честота на сърдечни аномалии (6%), което се дължи на спонтанна експресия на генни мутации. Две изследвания с мишки установиха наличието на вълча уста с променлива честота (3-30%), а при маймуни е отбелязана загуба на плода, но при категорично токсични дози за майките.

Не се съобщава за други токсикологични находки, които да са свързани с нивото на препоръчителната за пациента дозировка.



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Citric acid anhydrous, sodium alginate, sodium calcium alginate, lactose, povidone K30, talc, stearic acid, magnesium stearate, methyl hydroxypropylcellulose бсps, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 8000, titanium dioxide (E171), sorbic acid, quinoline yellow (dye) aluminium lake (E104).

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност на е 36 месеца.

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5. Вид и състав на контейнера**

Блистер с 5, 7 и 14 таблетки с удължено освобождаване.  
PVC/PVdC блистерите за запечатани с 20 микрона твърдо, алуминиево фолио и опаковани в картонена кутия, придружена с листовка.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Не е приложимо.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories Limited  
Queenborough  
Kent  
ME11 5EL  
United Kingdom

## **8. Номер на разрешението за употреба**

20010517



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

05.06.2001

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2005 год.

