

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-11717/26.10.0

083/10.10.05 *А. Мелч*

### 1. Търговско наименование

Klacid / Клацид

### 2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество mg /5ml

Clarytromycin 250

### 3. Лекарствена форма

Бели до мръсно бели гранули за перорална суспензия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Klacid е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми. Индикациите включват:

Инфекции на долните дихателни пътища.

Инфекции на горните дихателни пътища.

Инфекции на кожата и кожните придатъци.

Остро възпаление на средното ухо.

Klacid 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*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.



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

**Други микроорганизми:** *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

**Анаероби:** чувствителни на макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Суспенсията за деца Klacid 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*.

Активността на clarithromycin срещу *H. pylori* е по-висока при неутрално рН, в сравнение с кисело рН.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчителни дози и дозови схеми:

Обичайната продължителност на лечение е 5-10 дни, в зависимост от патологичния агент и тежестта на състоянието. Препоръчителната дневна доза на пероралната суспензия Klacid 250mg/5ml за деца е показана в следната таблица и се базира на дозов режим 7.5 mg/kg, двукратно дневно. Дози до 500 mg двукратно дневно са използвани за лечение на тежки инфекции.

**KLACID СУСПЕНСИЯ ЗА ДЕЦА 250MG/5ML:  
ДОЗИРОВКА ПРИ ДЕЦА:**

**Дозировка на базата на телесното тегло (kg)**

Тегло* (kg)	Приблизителна възраст (години)	Дозировка двукратно дневно	
		(ml)	(mg)
*8-11	1-2	1.25	62.50
12-19	3-6	2.5	125.00
20-29	7-9	3.75	187.50
30-40	10-12	5	250.00

\* Деца < 8 kg трябва да се дозират на база kg/тегло (приблизително 7.5 mg/kg двукратно дневно)

**Подготовка за употреба:**

**Бутилка от 60ml:** Към гранулите в бутилката трябва да се добавят 32 ml вода и да се



разклати, за да се получат 60 ml суспенсия. Концентрацията на clarithromycin в така приготвената суспенсия е 250 mg на 5ml.

### **4.3. Противопоказания**

Суспенсията за деца Klacid е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към макролидни антибиотици и към някои от помощните вещества.

Суспенсията за деца Klacid не трябва да се прилага съвместно с ерготаминови производни.

Противопоказано е съвместното приложение на clarithromycin и някои от следните лекарствени продукти: cisapride, pimozide и terfenadine. Докладвани са повишени нива на cisapride, pimozide и terfenadine при пациенти, получаващи някои от изброените лекарствени продукти, съвместно 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 специални предпазни мерки при употреба**

Clarithromycin се отделя главно през черния дроб и бъбреците. Антибиотикът не трябва да се прилага на пациенти в детска възраст с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

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. Лекарствени и други взаимодействия**

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

Употребата на суспенсията за деца Klacid от пациенти получаващи digoxin, warfarin и



carbamazepine може да доведе до потенциране на техните ефекти поради намаляване на нивото на тяхната екскреция. При пациенти, получаващи warfarin трябва често да се проследява протромбиновото време. Трябва да се има предвид и проследяване на серумните нива на digoxin.

Ritonavir повишава AUC (площта под кривата) на clarithromycin, когато се прилагат едновременно. При пациенти с нормална бъбречна функция, не е необходимо намаляване на дозата, поради големия терапевтичен прозорец на clarithromycin. При пациенти с бъбречна недостатъчност обаче трябва да се имат предвид следните корекции на дозата: за пациенти с  $CL_{CR}$  30 до 60 ml/min дозата на clarithromycin трябва да се намали с 50%. За пациенти с  $CL_{CR} < 30$  ml/min дозата на clarithromycin трябва да се намали с 75%. Не трябва да се прилагат дози на clarithromycin по-високи от 1g/дневно, едновременно с ritonavir.

Съвместното перорално приложение на таблетки clarithromycin и zidovudine на заразени с вируса на СПИН възрастни пациенти може да доведе до понижаване на steady-state нивата на zidovudine. Засега това взаимодействие изглежда не настъпва при деца, заразени с вируса на СПИН, приемащи суспенсията за деца Klacid с zidovudine или dideoxynosine.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Не е установено дали clarithromycin е безопасен по време на бременност и кърмене на деца. Някои проучвания с животни предполагат ембриотоксичен ефект, но само при нива на дозиране, които са определено токсични за майката. Ето защо, ако пациентка във възрастта след пубертета забременее, clarithromycin не трябва да се прилага по време на бременност или кърмене, освен ако ползата не надвишава риска. Clarithromycin се открива в кърмата на кърмещи животни и майчиното мляко при човека.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са известни.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Clarithromycin като цяло се понася добре. Съобщените нежелани лекарствени реакции включват гадене, диспепсия, диария, повръщане и болка в корема и парестезия. Докладвани са стоматит, глосит и монилиаза в устата и промяна в цвета на езика. Други нежелани реакции 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, която обикновено е обратима след спиране на лечението. Рядко е съобщаван псевдомембранозен колит от clarithromycin и 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. Нежеланите реакции предружаващи предозирането трябва да се третирачт чрез стомашен лаваж и общи поддържащи мерки. Един пациент с анамнеза за биполярно разстройство е погълнал 8g clarithromycin с последващи прояви на увреден ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксемия. 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. Фармакодинамични свойства

#### 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. Clarithromycin показва отлична *in vitro* активност срещу клинично изолирани стандартни щамове. Много мощен е 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 (R)-hydroxy метаболитът на clarithromycin, образуващ се при човека при метаболизма на първо преминаване също има антимикробна активност. MIC на този метаболит е еднаква или два пъти по-висока от MIC на майчиното вещество, с изключение за *H. Influenzae*, в който случай 14-hydroxy метаболитът е два пъти по-активен в сравнение с майчиното вещество. Clarithromycin притежава бактерицидно действие срещу няколко бактериални щамове.

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*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

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

**Други микроорганизми:** *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

**Анаероби:** чувствителни на макролиди *Bacteroides fragilis*; *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

Clarithromycin се абсорбира бързо и добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение. Микробиологично активният 14(R)-hydroxyclearithromycin се образува при метаболизма на първо преминаване. Clarithromycin може да се дава без да се имат предвид храненията, тъй като храната не повлиява обема на неговата бионаличност. Храната слабо забавя началото на абсорбция на clarithromycin и образуването на 14-hydroxy метаболита. Въпреки че фармакокинетиката на clarithromycin не е линейна, steady state се постига в рамките на два дни на дозиране. 14-hydroxyclearithromycin е основния уринарен метаболит и представлява 10-15% от дозата. По-голяма част от останалата доза се елиминира в изпражненията, основно чрез жлъчката. 5-10% от майчиното съединение се възстановява от фекалиите.



Clarithromycin осигурява тъканни концентрации, които са няколко пъти по-високи от нивата на продукта в циркулацията. Повишени нива на clarithromycin са намерени в тъканите на тонзилите и белия дроб. Clarithromycin пенетрира в течността на средното ухо в концентрации по-високи от тези в серума. Clarithromycin е 80% свързан с плазмените протеини при терапевтични нива.

Суспензията за деца Klacid не съдържа tartrazine или други азо-багрила, лактоза или глутен.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

През първите няколко дни след приложението на лекарствения продукт, и при мишки, и плъхове е намалено телесното тегло или е супресирано неговото повишение, а също са потиснати и рефлексите за сукане и спонтанните движения. Аутопсията на починалите животни разкри тъмно-червено оцветяване на белите дробове при мишките, и при около 25% от плъховете, третирани с 2197 mg/kg или повече от суспензията clarithromycin, също се забелязва наличие на червеникаво-черно вещество в тънките черва, вероятно поради кървене. Счита се, че смъртта на тези животни е настъпила в резултат на изтощението поради потиснатите рефлексии за сукане или кървене от тънките черва.

Суспензия clarithromycin е прилагана на предварително отбити плъхове (на възраст 5 дни) в продължение на две седмици, в дози от 0, 15, 55 и 200 mg/kg/дневно. Животните от групата на 200 mg/kg/дневно имат намален прираст на тегло, намалени средни нива на хемоглобин и хематокрит, и повишено средно относително тегло на бъбреците, в сравнение с животните от контролната група. При животните от терапевтичната група също са наблюдавани свързана с лечението минимална до лека мултифокална вакуолна дегенерация на епитела на интрахепаталните жлъчни канали и повишена честота на нефритни лезии. За това проучване "нетоксичната дозировка" е 55 mg/kg/дневно.

Проведено е проучване за перорална токсичност, при което на незрели плъхове са прилагани clarithromycin суспензия (гранули за суспензия) в продължение на 6 седмици в дневна доза от 0, 15, 50 и 150 mg/kg/дневно. Не настъпват смъртни случаи, а единственият наблюдаван клиничен симптом е прекомерна саливация при някои от животните на най-високата доза от 1 до 2 часа след приложение по време на последните 3 седмици на лечение. Плъховете от групата на 150 mg/kg/дневно имат пониско средно телесно тегло през първите три седмици, и е наблюдавано наличие на намалени средни серумни нива на албумин и повишено средно относително тегло на черния дроб, в сравнение с контролите. Не са установени свързани с лечението макроскопски или микроскопски хистопатологични промени. Дозата от 150 mg/kg/дневно води до слаба токсичност при лекуваните плъхове, а 50 mg/kg/дневно е определена като "доза без ефект".

Млади хрътки на възраст 3 седмици, са третирани в продължение на четири седмици



перорално дневно с 0, 30, 100 или 300 mg/kg clarithromycin, с последващ 4-седмичен възстановителен период. Не настъпват смъртни случаи и не са наблюдавани промени в общото състояние на животните. Аутопсията не разкрива аномалии. При хистологично изследване на групата на 300 mg/kg, чрез светлинна микроскопия са наблюдавани мастни отлагания в центрилобуларните хепатоцити и клетъчна инфилтрация в порталните пространства, а при електронна микроскопия е забелязано увеличаване на хепатоцелуларните мастни капки. Счита се, че за младите хрътки токсичната доза е по-висока от 300 mg/kg, а “дозата без ефект” е 100 mg/kg.

#### Фертилитет, репродуктивност и тератогенност:

Проучвания за фертилност и репродуктивност не показват дневни дози от 150-160 mg/kg/дневно за мъжки и женски плъхове да причиняват неблагоприятни ефекти върху естрогенния цикъл, фертилитета, раждаемостта, броя и жизнеспособността на поколенията. Две проучвания за тератогенност при плъхове Wistar (перорално) и при плъхове Sprague-Dawley (перорално и интравенозно), едно проучване с бели зайци от Нова Зеландия и едно проучване с маймуни *супомолгус* не успяват да покажат някаква тератогенност на clarithromycin.

### **6.1. Фармацевтични данни**

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

Carbolol 974P, povidone K90, water purified, hypromellose phthalate (HP-55), castor oil, silicon dioxide, sucrose, xanthan gum, flavour-fruit punch, potassium sorbate, citric acid, titanium dioxide и maltodextrin.

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни

#### **6.3. Срок на годност**

Препоръчителният срок на годност на сухите гранули е 24 месеца.

След разтваряне, суспензията за деца Klacid трябва да се употреби в рамките на 14 дни.

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

Да се съхранява при температура под 30<sup>0</sup>C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Гранули за перорална суспензия във бутилка от HDPE, 60 ml.





## **6.6. Указания за употреба**

Неприложимо

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

Abbott Laboratories Limited  
Queenborough  
Kent  
ME11 5EL  
United Kingdom

## **8. Регистрационен номер**

**9. Дата на първо разрешение за употреба / подновяване на разрешение за употреба**

**10. Дата на (частична) ревизия на текста**

Октомври 2000

