

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KLACAR / КЛАЦАР

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13325-6	25-04-06г.
№01/18.07.06	<i>Ment</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно Clarithromycin 250mg или Clarithromycin 500mg.

За помощни вещества виж. точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Clarithromycin е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми. Показанията включват:

- Инфекции, засягащи долните дихателни пътища, (остри и хронични бронхити и пневмония).
- Инфекции, засягащи горните дихателни пътища, (синусити и фарингити).

Clarithromycin е подходящ за начална терапия на придобити в обществото: респираторни инфекции (извънболнични), и е активен *in vitro* срещу най-честите и атипични респираторни патогени.

Clarithromycin също така е показан при инфекции на кожата и меките тъкани с лек до умерено-тежък характер. Clarithromycin в присъствието на потискащи киселинността omeprazole или lansoprazole също е показан за ерадикация на *H. pylori* при пациенти с дуоденална язва. Виж т.4.2.

Clarithromycin обикновено е активен срещу следните микроорганизми *in vitro*:

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

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

Микоплазми: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*;



Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium Kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium Fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*.

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

Clarithromycin има бактерицидна активност срещу няколко бактериални щамове. Микроорганизмите включват: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* и *Campylobacter spp.*

4.2. Дозировка и начин на приложение

Пациенти с дихателни и кожни инфекции и инфекции на меките тъкани:

Възрастни: обичайната доза е 250 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни макар че може да се увеличи до 14 дни при тежки инфекции.

Деца над 12 години: Както при възрастни.

Деца под 12 години: Трябва да се използва Clarithromycin суспензия за деца.

Ерадикация на *H. pylori* при пациенти с дуоденална язва (възрастни):

Тройна терапия (7-14 дни): Clarithromycin 500 mg два пъти дневно и lansoprazole 30 mg два пъти дневно да се прилага с amoxicillin 1000 mg два пъти дневно в продължение на 7-14 дни.

Тройна терапия (7 дни): Clarithromycin 500 mg два пъти дневно и lansoprazole 30 mg два пъти дневно да се прилага с metronidazole 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (7 дни): Clarithromycin 500 mg два пъти дневно с omeprazole 40mg дневно да се прилага с amoxicillin 1000 mg два пъти дневно или metronidazole 400 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Тройна терапия (10 дни): Clarithromycin 500 mg два пъти дневно да се прилага с amoxicillin 1000 mg два пъти дневно и omeprazole 20 mg дневно в продължение на 10 дни.

Двойна терапия (14 дни): Обичайната дозировка на Clarithromycin е 500 mg три пъти дневно в продължение на 14 дни. Clarithromycin да се прилага с перорален omeprazole 40 mg веднаж дневно. Било е проведено основно проучване с omeprazole 40 mg веднаж дневно в продължение на 28 дни. Проведени са и допълнителни проучвания с omeprazole 40 mg веднаж дневно в продължение на 14 дни.



Пациенти в напреднала възраст: Както при възрастни.

Бъбречни увреждания: обикновено не се изисква коригиране на дозата, с изключение при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс <30ml/min). Ако се налага коригиране, общата дневна доза трябва да се намали наполовина, т.е. 250 mg веднъж дневно или при по-тежки инфекции 250 mg два пъти дневно.

Clarithromycin може да се приема независимо от приема на храна, тъй като храната не се отразява на бионаличността на лекарството.

4.3. Противопоказания

Clarithromycin е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към макролидните антибиотици или свръхчувствителност към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1). Освен това Clarithromycin е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Clarithromycin и производните на моравото рогче не бива да се дават едновременно.

Противопоказано е съпътстващото приложение на Clarithromycin и някое от следните лекарства: цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол. Съобщено е било за повишени стойности на cisapride, pimoziđe и terfenadine при пациенти, които са прилагали едновременно едно от тези три лекарства и Clarithromycin. Подобни ефекти са били наблюдавани при едновременното приложение на astemizole или други макролиди.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Clarithromycin се отделя главно чрез черния дроб и бъбреците. Антибиотикът трябва да се дава с внимание при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция, както и при пациенти с порфирия. При поява на тежка и персистираща диария, лечението следва да се спре незабавно, тъй като това може да е симптом на псевдомембранозен колит.

Продължителната или повторна употреба на Clarithromycin може да доведе до свръх развитие на нечувствителни бактерии или гъбички. В случай на суперинфекция, Clarithromycin трябва да се спре и да се назначи подходяща терапия.

При малък брой пациенти микроорганизмите *H. pylori* могат да развият резистентност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Clarithromycin не взаимодейства с перорални контрацептиви.

Както и при други макролидни антибиотици, употребата на Clarithromycin при пациенти, които съвместно приемат лекарства, които се метаболизират от системата на цитохром P450 (т.е. warfarin, алкалоиди на моравого рогче, triazolam, midazolam, disopyramide, lovastatin, rifabutin, phenitoin, cyclosporine, tacrolimus) може да се свърже с повишаване на серумните нива на тези медикаменти. Има информация за рабдомиолиза, съвпадаща с едновременното приложение на Clarithromycin и HMG-CoA редуктазни инхибитори, като lovastatin и simvastatin.



Употребата на Clarithromycin от пациенти, които приемат theophylline се свързва с повишаване на серумните нива на theophylline и потенциална теофилинова токсичност.

Едновременното приложение на Clarithromycin с терфенадин, цизаприд, пимозид, астемизол може да доведе до удължаване на QT – интервала или ‘torsades de pointes’.

Употребата на Clarithromycin при пациенти, получаващи warfarin може да доведе до потенциране на дейността на warfarin. При тези пациенти протромбиновото време трябва да се проследява често. Ефектите на digoxin могат да се потенцират при едновременна употреба на Clarithromycin. Трябва да се предвиди проследяване на серумните нива на digoxin.

Clarithromycin може да потенцира ефектите на carbamazepine поради намаляване скоростта на екскретиране.

Едновременно перорално приложение на Clarithromycin таблетки и zidovudine при HIV-позитивни пациенти може да доведе до понижени равновесни концентрации на zidovudine.

Ritonavir увеличава площта под кривата (AUC), C_{max} и C_{min} на Clarithromycin при съвместно приложение. Поради широкия терапевтичен прозорец на Clarithromycin, при пациенти с нормална бъбречна функция не се налага редуциране на дозата. При пациенти с бъбречни увреждания, обаче, трябва да се имат предвид следните корекции на дозировката: За пациенти с CL_{CR} 30 до 60 ml/min, дозата от Clarithromycin трябва да се намали с 50%. За пациенти с $CL_{CR} < 30$ ml/min, дозата от Clarithromycin трябва да се намали със 75%. Дозировки по-големи от 1 g/ден не трябва да се прилагат съвместно с ritonavir.

Въпреки че съвмесното приемане на Clarithromycin и omeprazole може да повиши плазмените им нива, не е необходимо дозировката да се коригира. При препоръчаните дозировки няма клинически значимо взаимодействие между Clarithromycin и lansoprazole. Плазмените концентрации на clarithromycin могат да се повишат, когато се употребява съпътстващо с Maalox или ranitidine. Не е необходимо да се коригира дозата.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на clarithromycin по време на бременност и кърмене не е установена. Следователно clarithromycin не трябва да се употребява по време на бременност и кърмене, освен ако се прецени, че ползата надвишава риска. Някои изследвания при животни са показали ембриотоксичен ефект, но само при дозировки, които са определено токсични за майката. Clarithromycin се открива в млякото както при кърмещи животни, така и при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Clarithromycin каато цяло се понася добре. Нежеланите ефекти включват гадене, диспепсия, диария, повръщане, коремна болка и парестезия. Има съобщения за стоматити, глосити, гъбички (*Candida*) в устната кухина и обезцветяване на езика. Други странични ефекти включват главоболие, артралгия, миалгия, хипогликемия и алергични реакции вариращи от уртикария, леки кожни ерупции, ангиоедем до анафилаксия и синдром на Stevens-Johnson / токсична епидермална некролиза, гърчове. Макар и рядко се съобщава за тежко чернодробно увреждане с фатален край.

Получени са съобщения за промяна в усета за мирис, обикновено във връзка с промяна във вкуса. Има съобщения за потъмняване на зъбите, при пациенти лекувани с clarithromycin. Потъмняването на зъбите обикновено е обратимо при професионално почистване на зъбите.

Има съобщения за преходни по своя характер странични ефекти от страна на ЦНС, включително замаяност, вертиго, безсъние, кошмари, тинитус, объркване, дезориентация, халюцинации, психози и деперсонификация. Има съобщения за загуба на слуха при употреба на clarithromycin, която обикновено е обратима при спиране на терапията.

Рядко се съобщава за псевдомембранозни колити при лечение с clarithromycin като те могат да варират по тежест от леки до живото застрашаващи. Има редки съобщения за хипогликемия, някои от които при пациенти, които са приемали съвместно перорални хипогликемични медикаменти или инсулин. Съобщава се за изолирани случаи на левкопения и тромбоцитопения.

Както и при другите макролиди, се съобщава за нарушения в чернодробната функция (обикновено обратими), включващи промяна във функционалните тестове на черния дроб, хепатит и холестаза, с или без жълтеница.

Има редки съобщения за увеличаване на серумния креатинин, интерстициални нефрити, бъбречна недостатъчност, панкреатити и конвулсии.

Както и при другите макролиди, се съобщава за удължаване на QT интервала, вентрикуларна тахикардия и Torsade de Pointes.

4.9. Предозиране

Пероралният прием на големи количества clarithromycin се очаква да доведе до гастроинтестинални симптоми. При един от пациентите с анамнеза за биполярно разстройство и приел 8 g clarithromycin са се наблюдавали променен ментален статус, параноидно поведение, хипокалиемия и хипоксимия.

Нежеланите реакции, съпътстващи предозирането трябва да се лекуват със стомашен лаваж и поддържащо лечение. Както и при другите макролиди, не се очаква серумните нива на clarithromycin да се повлияят достатъчно от хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства



Clarithromycin е полусинтетично производно на erythromycin А. Той упражнява своето действие чрез свързване с 50 S рибозомална субединица на чувствителните бактерии като по този начин подтиска протеиновата синтеза. Clarithromycin е много мощен срещу широк спектър от аеробни и анаеробни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Минималните инхибиращи концентрации (МИК) обикновено са два пъти по-ниски от тези на erythromycin.

14 хидрокси-метаболита на Clarithromycin също има антимикуробна активност. МИК на този метаболит е равна или два пъти по-висока от тази на Clarithromycin, с изключение на *H.pylori*, където 14 хидрокси-метаболита е два пъти по-активен от активното вещество.

Обикновено Clarithromycin е активен срещу следните микроорганизми in vitro: Грам-положителни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (methycillin чувствителен); *Streptococcus pyogenes* (β -хемолитични стрептококи, група А); Алфа-хемолитични стрептококи (групата viridans); *Streptococcus (diplococcus) pneumoniae*; *Listeria monocytogenes*.

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

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

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

Анаероби: Чувствителни на макролиди: *Bacteroides fragiles*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Активността на clarithromycin срещу *H. pylori* е по-голяма при неутрално рН, околкото при рН с по-висока киселинност.

5.2 Фармакокинетични свойства

H. pylori се свързва с киселинно пептични заболявания, включително дуоденална язва или стомашна язва, при които обикновено около 95% и 80% от пациентите са заразени с *H. Pylori*. Този микроорганизъм се счита за главния фактор допринасящ за рецидивите на язва при тези пациенти.

Clarithromycin е бил използван при малък брой пациенти с други лечебни режими. Възможните кинетични взаимодействия не са били напълно проучени. Такива режими са:

Clarithromycine плюс tinidazole и omeprazole; clarithromycin плюс tetracycline; bismuth subsalicylate и ranitidine; clarithromycine плюс самостоятелно ranitidine.

Клинични изпитвания, използващи различни режими за унищожаване на *H.pylori*, са показали, че унищожаването на *H.pylori* предпазва от рецидив на язвената болест.

Clarithromycin, след перорален прием на таблетките, се абсорбира бързо и добре от стомашночревния тракт. Микробиологично активният метаболит 14-



hydroxyclearithromycin се формира чрез първото преминаване през черния дроб (first pass metabolism). Clarithromycin може да се дава без специални съображения по отношение на храненето, тъй като храната не повлиява степента на бионаличност на таблетките Clarithromycin. Храната леко забавя началото на абсорбцията на clarithromycin и образуването на 14-хидроксиметаболита. Фармакокинетиката на clarithromycin е нелинейна, но steady state се достига в рамките на 2 дни от прима на дозировката. При 250 mg b.i.d. 15-20% от непромененото лекарство се екскретира в урината. При дневна дозировка от 500 mg b.i.d. бъречната екскреция е по-голяма (приблизително 36%). 14-хидрохуclarithromycin е главният метаболит откриващ се в урината и представлява 10-15% от дозата. По-голямата част от останалата част от дозата се елиминира във фецеса, основно посредством жлъчката. 5-10% от активната субстанция се възстановява във фецеса.

Ако clarithromycin 500 mg се прилага три пъти дневно, плазмените концентрации на clarithromycin се увеличават в сравнение с тези при двукратна дневна дозировка .

Clarithromycin достига тъканни концентрации, които са няколко пъти по-високи от тези на лекарството в кръвообращението. Повишени стойности се откриват както в тонзиларната така и в белодробната тъкан. В терапевтични дози, 80% от clarithromycin се свързва с плазмените белтъци.

Clarithromycin също прониква в стомашната мукоза. Стойностите на clarithromycin в стомашната мукоза и стомашната тъкан са по-високи при едновременно приложение на clarithromycin и omeprazole, отколкото при самостоятелно приложение на clarithromycin.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В изпитвания за остра токсичност при плъхове и мишки, LD₅₀ е била по-голяма от най-високата възможна доза за приложение (5g/kg).

При изпитвания с повторни дозировки, токсичността е зависела от дозата и изследваните видове животни. Кучетата са били по-чувствителни, отколкото примати или плъхове. Основните клинични признаци при токсични дозировки са включвали емеzis, слабост, намалена консумация на храна и наддаване на тегло, саливация, дехидратация и хиперактивност. В токсични дозировки, при всички видове, черният дроб е бил първият засегнат орган. Хепатотоксичността се открива с ранно покачване в стойностите на функционалните чернодробни тестове. Прекратяване на лечението с това лекарство обикновено води до връщане към нормалните стойности. Други тъкани, които по-рядко се повлияват включват стомах, тимус и други лимфоидни тъкани и бъречи. В близки до терапевтичните дози конюнктивален излив и сълзене са се наблюдавали само при кучета. При големи дозировки от 400 mg/kg/ден някои кучета и маймуни са развили потъмняване на корнеата.

Проучвания върху фертилитета и репродукцията при плъхове не са показали странични ефекти. Проучванията за тератогенност върху плъхове (Wistar (p.o.) и Sprague-Dawley (p.o. и .i.v.)), Новозеландски бели зайци и маймуни cinemolgous не са показали каквито и да било тератогенни ефекти на clarithromycin. Но при по-нататъшни подобни изпитвания върху Sprague-Dawley плъхове са били наблюдавани малко (6%) аномалии, които явно са свързани с спонтанна



експресия на генетични промени. Две изпитвания с мишки са показали варираща честота (3-30%) на вродена цепка на небцето, а при маймуни се е наблюдавала загуба на ембриона, но при дозови стойности, които са били определено токсични за майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

	250mg	500mg
Povidone	20 mg	37.2 mg
Sodium starch glycollate	35 mg	65.1 mg
Microcrystalline cellulose	146.25 mg	272.1 mg
Starch	37.5 mg	69.7 mg
Crosspovidone	26 mg	48.4 mg
Stearic acid	12.5 mg	23.2 mg
Magnesium stearate	7.5 mg	14 mg
Talc	17.5 mg	32.5 mg
Colloidal silicone dioxide	6.25 mg	11.6 mg
Ethanol	q.s.	---
Филмово покритие:		
Opadry	12.mg	23.2 mg
Quinolone yellow lake E 104	0.12 mg	0.232 mg
Purified water	q.s.	q.s

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С, на място, защитено от светлина и влага.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от PVC/Al в картонени кутии.

6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайка фарма – висококачествените лекарства” АД,
ул. “Н.Й. Вапцаров” 1, гр. Варна 9000, България



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.
Юли 2006

