

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fromilid, 125 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 125 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze: sacharoza (1,65 g/5 ml zawiesiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Białe do prawie białych, małe, niejednorodne granulki, o zapachu bananowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna w postaci zawiesiny jest wskazana w leczeniu zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę. Do zakażeń tych zaliczamy:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce),
- ostre zapalenie ucha środkowego,
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc),
- zakażenia skóry i tkanek miękkich (np.: liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, ropnie),
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*
zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka dobową klarytromycyny w postaci zawiesiny wynosi 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (patrz tabela - DAWKOWANIE U DZIECI w zależności od masy ciała), przy czym maksymalna dawka w leczeniu zakażeń, które nie zostały wywołane przez mykobakterie, wynosi 500 mg dwa razy na dobę.

Czas leczenia wynosi zwykle od 5 do 10 dni, w zależności od rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego i przebiegu choroby. Produkt można podawać podczas posiłku lub między posiłkami. Można podawać z mlekiem.

DAWKOWANIE U DZIECI w zależności od masy ciała

Masa ciała	Objętość zawiesiny (125 mg/5 ml)
8-11 kg *	2,5 ml dwa razy na dobę
12-19 kg	5 ml dwa razy na dobę
20-29 kg	7,5 ml dwa razy na dobę
30-40 kg	10 ml dwa razy na dobę

*Dzieciom o masie ciała mniejszej niż 8 kg należy podawać dawkę leku w przeliczeniu na masę ciała (7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U dzieci z klirensen kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tzn. do 250 mg raz na dobę lub w ciężkich zakażeniach - 250 mg dwa razy na dobę. Produktu nie należy podawać dłużej niż przez 14 dni.

Dawkowanie u pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez Mycobacterium

U dzieci, w przypadku stwierdzenia rozsianych lub zlokalizowanych zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) zalecana dobowa dawka klarytromycyny wynosi od 15 do 30 mg/kg mc. w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dawka wynosi 500 mg 2 razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzystne działanie kliniczne. Może być korzystne dodanie innych leków działających na *Mycobacterium*.

Sposób przygotowania zawiesiny

Patrz punkt 6.6.

Zawiesina zawiera drobne ziarenka, których nie należy rozgryzać, ponieważ ich zawartość ma gorzki smak. 5 ml zawiesiny odmierzonej aplikatorem załączonym do opakowania zawiera 125 mg klarytromycyny.

Warunki przechowywania, patrz punkt 6.4.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na klarytromycynę lub inne antybiotyki z grupy makrolidów.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ergotamina lub dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli klarytromycyna jest przepisywana kobiecie w ciąży, lekarz powinien każdorazowo ocenić korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania produktu (patrz punkt 4.6).

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. W zależności od nasilenia objawów (od lekkiego do zagrażającego życiu) należy zastosować odpowiednie leczenie.

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Należy zatem zachować szczególną ostrożność podając ten lek pacjentom z niewydolnością wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o toksycznym działaniu kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Działanie to obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5).

Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe, linkomycynę i klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Fromilid w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z cytochromem P450

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P450 (CYP3A). Ma to istotny wpływ na metabolizm innych leków stosowanych jednocześnie z klarytromycyną i może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy.

Wiadomo, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sydenafil, symwastatyna, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

W czasie badań klinicznych obserwowano niewielkie, ale istotne statystycznie ($p \leq 0,05$) zwiększenie stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy któryś z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną.

Po wprowadzeniu leku na rynek obserwowano wymienione poniżej interakcje preparatów erytromycyny i (lub) klarytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A:

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Informowano o rzadkich przypadkach rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, np. lowastatyny lub symwastatyny.

Cyzapryd, pimozyd. U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w obrazie ekg - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna, astemizol. Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemiarowości pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt

4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2 - 3 krotny wzrost stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Chinidyna, dizopiramid. Informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dizopiramidem. Należy zatem kontrolować stężenie tych leków, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Ergotamina, dihydroergotamina. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (tabletki) obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. Podczas podawania obu leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Kolchicyna. Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę. Należy kontrolować czy u pacjentów nie występują kliniczne objawy zatrucia kolchicyną (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwwirusowe. Jednoczesne podawanie doustne klarytromycyny (w postaci tabletek) i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dideoksyinozynę.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że jednoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin i klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powoduje hamowanie metabolizmu klarytromycyny. W wyniku działania rytonawiru C_{max} klarytromycyny wzrasta o 31%, C_{min} o 182%, a wartość AUC o 77%. Zahamowaniu ulega tworzenie aktywnego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie wymaga to zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli wynosi < 30 ml/min, dawkę zmniejsza się o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.4) i karmienia piersią.

Klarytromycyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie badano.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa klarytromycyny w postaci zawiesiny jest podobny do tego, jaki obserwuje się u dorosłych pacjentów stosujących klarytromycynę w postaci tabletek. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia trawienia, nudności). Ponadto bóle głowy, zaburzenia smaku oraz przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, sporadycznie informowano o zaburzeniach czynności wątroby takich, jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie miększu wątroby i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z objawami żółtaczki lub bez. Te zaburzenia czynności wątroby mogą przybierać ciężką postać i zazwyczaj są przemijające. Bardzo rzadko informowano o niewydolności wątroby ze zgonem, co zazwyczaj wiązano z ciężką chorobą podstawową i (lub) stosowanymi jednocześnie innymi lekami.

Występowały sporadyczne przypadki zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, ale związek przyczynowy ze stosowaniem klarytromycyny nie został ustalony.

Po doustnym podaniu klarytromycyny wystąpić mogą reakcje alergiczne: od pokrzywki i wykwitów skórnych do reakcji anafilaktycznej i zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplątnej naskórka.

Donoszono o przemijających działaniach niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy takich, jak niepokój, zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, bezsenność, koszmary senne, szumy uszne, stany splątania, zaburzenia orientacji, omamy, psychozy i depersonalizacja. Związek przyczynowy ze stosowaniem klarytromycyny nie został udowodniony.

Informowano także o przemijającej utracie słuchu w wyniku stosowania klarytromycyny, ustępującej zazwyczaj po odstawieniu leku, oraz o zaburzeniach węchu występujących zazwyczaj równocześnie z zaburzeniami smaku.

Informowano o występowaniu zapalenia języka, zapalenia i grzybicy jamy ustnej, przebarwienia języka, oraz przebarwienia zębów, które zazwyczaj ustępuje po oczyszczeniu zębów przez stomatologa.

W rzadkich przypadkach informowano o hipoglikemii, która niekiedy występowała u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę.

Odnotowano pojedyncze przypadki leukopenii i trombocytopenii.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych rzadko wystąpić mogą zaburzenia pracy serca, tj. wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy i zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Rzadko występowało zapalenie trzustki i drgawki.

Informowano o śródmiąższowym zapaleniu nerek występującym podczas stosowania klarytromycyny.

Informowano o toksycznym działaniu kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Działanie to obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci ze zmniejszoną odpornością

U pacjentów z zespołem nabytego upośledzenia odporności (AIDS) oraz z innymi stanami upośledzenia odporności, leczonych z powodu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* przez długi okres dużymi dawkami klarytromycyny, często trudno było odróżnić ewentualne działania niepożądane spowodowane przez lek od objawów zakażenia HIV lub chorób występujących w przebiegu tego zakażenia.

Ograniczoną liczbę dzieci chorych na AIDS, zakażonych *Mycobacterium*, leczono klarytromycyną w postaci zawiesiny. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, oprócz objawów wynikających z przebiegu choroby, były: szумы uszne, głuchota, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka plamicowa, zapalenie trzustki oraz zwiększona aktywność amylazy. Wyniki badań laboratoryjnych u tych pacjentów analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe (tzn. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Na podstawie tego kryterium u jednego dziecka chorego na AIDS, otrzymującego do 15 mg/kg mc. klarytromycyny na dobę, stwierdzono znacznie zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny. W grupie pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce od 15 do 25 mg/kg mc./dobę odnotowano pojedyncze przypadki znacznie odbiegających od normy wartości parametrów biochemicznych, tj. aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenie azotu mocznikowego we krwi oraz istotne zmniejszenie liczby płytek krwi. U pacjentów otrzymujących największą dawkę klarytromycyny 25 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono takich zmian w wartościach parametrów laboratoryjnych.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, po przyjęciu 8 gramów klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

W razie przedawkowania należy natychmiast usunąć niewchłonięty lek i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
Kod ATC: J01FA09

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka. *In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i szczepy wyizolowane od pacjentów. Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek niepowodujących fermentacji laktozy.

Poniżej wymieniono drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*.

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila

Inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobakterie

Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, kompleks Mycobacterium avium (MAC) w skład, którego wchodzi Mycobacterium avium i Mycobacterium intracellulare

Wytwarzanie beta-laktamazy nie wpływa zwykle na aktywność klarytromycyny.

Uwaga: Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

Bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, Streptococcus (grupa C, F, G), Streptococcus viridans

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, Pasteurella multocida

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus

Inne bakterie

Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Campylobacter jejuni

Mikrobiologicznie aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna. Metabolit ten działa tą samą mocą lub 1-2-krotnie słabiej niż związek macierzysty na większość bakterii; jedynie na *H. influenzae* działa 2-krotnie silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2-10-krotnie silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy, klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pierwsze dane farmakokinetyczne uzyskano dla klarytromycyny w postaci tabletek. Wykazano, że lek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a dostępność biologiczna klarytromycyny w postaci tabletek 50 mg wynosiła około 50%. Spożycie pokarmu przed przyjęciem leku w nieznacznym stopniu opóźniało zarówno wchłanianie, jak i tworzenie się aktywnego mikrobiologicznie metabolitu – 14-hydroksyklarytromycyny. Przyjęcie leku po spożyciu pokarmu nie wpływało na dostępność biologiczną.

In vitro

W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie mieści się w zakresie terapeutycznym i wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml.

Osoby zdrowe

Biodostępność i właściwości farmakokinetyczne klarytromycyny w postaci zawiesiny były badane u dorosłych i dzieci. Biodostępność u dorosłych po podaniu pojedynczej dawki zawiesiny była taka sama lub nieco większa niż ta, którą oznaczono dla tabletek (w przypadku obu postaci leku dawka wynosiła 250 mg). Podobnie jak w przypadku tabletek pokarm nieznacznie opóźniał wchłanianie klarytromycyny, ale nie wpływał na dostępność biologiczną leku. Stężenie maksymalne (C_{max}), pole pod krzywą (AUC) i okres półtrwania ($T_{0,5}$) klarytromycyny w postaci zawiesiny (po jedzeniu) wynosiły odpowiednio 0,95 µg/ml, 6,5 µg·h/ml i 3,7 godziny. Te same parametry po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek 250 mg (na czczo) wynosiły odpowiednio 1,1 µg/ml, 6,3 µg·h/ml i 3,3 godziny.

Po wielokrotnym podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny dorosłym (250 mg co 12 godzin), stan stacjonarny stężenia leku we krwi ustalił się po podaniu pięciu dawek. Parametry farmakokinetyczne klarytromycyny w stanie stacjonarnym wynosiły: C_{max} 1,98 µg/ml, AUC 11,5 µg·h/ml, T_{max} 2,8 godziny, $T_{0,5}$ 3,2 godziny, a 14-hydroksyklarytromycyny odpowiednio 0,67 µg/ml, 5,33 µg·h/ml, 2,9 godziny i 4,9 godziny.

U zdrowych osób, którym podawano lek na czczo, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano 2 godziny po podaniu dawki doustnej. Po podaniu leku w postaci tabletek 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin), maksymalne stężenie klarytromycyny w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 1 µg/ml i zostało osiągnięte po 2-3 dniach. W przypadku podawania klarytromycyny w dawce 500 mg 2 razy na dobę maksymalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 2 do 3 µg/ml.

W przypadku podawania tabletki 250 mg co 12 godzin okres półtrwania klarytromycyny wynosił około 3-4 godzin. Parametr ten zwiększał się do 5-7 godzin w przypadku podawania tabletek 500 mg co 12 godzin. Po podaniu dawki 250 mg co 12 godzin, stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym głównego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny wynosiło około 0,6 µg/ml, a okres półtrwania 5 do 6 godzin. Po podaniu dawki 500 mg co 12 godzin maksymalne stężenie 14-hydroksyklarytromycyny w stanie stacjonarnym było nieco większe (do 1 µg/ml), a okres półtrwania wynosił około 7 godzin. Po każdej z tych dawek stan stacjonarny dla metabolitu zostaje osiągnięty po 2-3 dniach podawania klarytromycyny.

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę z moczem wydalane jest około 20% podanej dawki klarytromycyny w postaci niezmienionej, a po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę - 30%. Klirens nerkowy klarytromycyny nie zależy właściwie od wielkości dawki i równy jest w przybliżeniu prawidłowej wartości szybkości przesączania kłębuszkowego. Głównym metabolitem oznaczonym w moczu jest 14-hydroksyklarytromycyna, która stanowi od 10 do 15% dawki 250 mg lub 500 mg podawanej dwa razy na dobę.

Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-hydroksyklarytromycyna szybko przenikają do tkanek i płynów ustrojowych. Ograniczone dane uzyskane od niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że po podaniu doustnym klarytromycyna nie osiąga istotnego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. (U pacjentów z

prawidłową barierą krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie klarytromycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi zaledwie 1 do 2% stężenia w surowicy). Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilkakrotnie wyższe od stężenia w surowicy. Przykłady stężeń w tkance i surowicy przedstawiono poniżej.

STĘŻENIE (po podaniu dawki 250 mg co 12 h)		
Rodzaj tkanki	Tkanka ($\mu\text{g/g}$)	Surowica ($\mu\text{g/ml}$)
Migdałek podniebienny	1,6	0,8
Płuco	8,8	1,7

U dzieci leczonych klarytromycyną stwierdzono dobrą dostępność biologiczną leku, a parametry farmakokinetyczne były podobne do tych, jakie oznaczono u dorosłych otrzymujących klarytromycynę w postaci zawiesiny. U dzieci wykazano szybkie wchłanianie leku i przenikanie do tkanek. Wyjątkiem jest niewielkie opóźnienie wchłaniania. Pokarm nie miał istotnego wpływu na biodostępność i profil farmakokinetyczny leku. W stanie stacjonarnym, po podaniu 9 dawek (5 dzień leczenia), parametry farmakokinetyczne wyznaczone dla związku macierzystego miały następujące wartości: C_{\max} 4,60 $\mu\text{g/ml}$, AUC 15,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i T_{\max} 2,8 godziny, a dla 14-hydroksyklarytromycyny odpowiednio 1,64 $\mu\text{g/ml}$, 6,69 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i 2,7 godziny. Okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wynosił odpowiednio 2,2 godziny i 4,3 godziny.

Przeprowadzono badanie, którego celem było określenie stopnia przenikania klarytromycyny do płynu w uchu środkowym u pacjentów z zapaleniem ucha środkowego. Około 2,5 godziny po podaniu piątej dawki (dawkowanie wynosiło 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę) średnie stężenie klarytromycyny wynosiło 2,53 $\mu\text{g/g}$ płynu w uchu środkowym, a dla 14-hydroksyklarytromycyny - 1,27 $\mu\text{g/g}$ płynu w uchu środkowym. Stężenie leku oraz jego metabolitu było na ogół dwukrotnie większe od odpowiedniego stężenia w osoczu.

Niewydolność wątroby

Stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym oznaczone u pacjentów z niewydolnością wątroby nie różniły się od stężeń oznaczanych u osób zdrowych. Natomiast stężenia 14-hydroksymetabolitu w stanie stacjonarnym były znacznie mniejsze w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby. Zmniejszenie przemian metabolicznych klarytromycyny w wątrobie (14-hydroksylacja) było częściowo rekompensowane przez zwiększenie klirensu nerkowego, dzięki czemu stężenia leku w stanie stacjonarnym były porównywalne u pacjentów z niewydolnością wątroby i u osób zdrowych.

Niewydolność nerek

Porównywano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością i niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stwierdzono zwiększenie stężenia w osoczu, okresu półtrwania, C_{\max} i C_{\min} oraz AUC klarytromycyny i jej 14-hydroksymetabolitu. Różnica między tymi parametrami korelowała ze stopniem niewydolności nerek, tzn. im cięższa niewydolność nerek, tym bardziej istotna różnica (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzono badania, których celem było porównanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym mężczyznom i kobietom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym mężczyznom i kobietom. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku w osoczu były wyższe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych osób. Nie było jednak różnic między obydwoma grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku.

Pacjenci zakażeni drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium*

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), leczonych klarytromycyną w zwykle stosowanych dawkach (dorośli otrzymywali tabletki, dzieci zawiesinę), były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie wyższych dawek, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium*, powoduje, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogą być o wiele wyższe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek.

U dzieci zakażonych HIV, otrzymujących klarytromycynę w dawkach 15-30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych, C_{max} klarytromycyny w stanie stacjonarnym wynosiło od 8 do 20 µg/ml. Po podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny w dawce 30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych C_{max} wynosiło 23 µg/ml. Okres półtrwania był dłuższy po podaniu większych dawek w porównaniu do zazwyczaj stosowanych dawek u zdrowych osób. Podwyższone stężenia w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i podostrej

W badaniu toksyczności ostrej na 3-dniowych myszach, wartość LD_{50} oznaczona dla klarytromycyny w postaci zawiesiny wynosiła dla samców 1290 mg/kg mc., a dla samic 1230 mg/kg mc. Wartość LD_{50} dla 3-dniowych szczurów samców wynosiła 1330 mg/kg mc., a dla samic 1270 mg/kg mc. Porównawczo wartość LD_{50} dla podanej doustnie klarytromycyny wynosi około 2700 mg/kg mc. u dorosłych myszy oraz około 3000 mg/kg mc. u dorosłych szczurów. Podobne wyniki otrzymano dla innych antybiotyków z grupy penicylin, cefalosporyn i makrolidów. Wartość LD_{50} w przypadku tych antybiotyków jest na ogół mniejsza u młodych zwierząt niż u dorosłych.

W badaniach prowadzonych na myszach i na szczurach obserwowano zarówno spadek masy ciała, jak i niewielkie jej przyrosty oraz w ciągu pierwszych kilku dni po podaniu leku upośledzenie odruchu ssania i ruchów samoistnych. Badanie sekcyjne wykazało ciemnoczerwone zabarwienie płuc u myszy i u 25% szczurów. U szczurów, którym podano klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawce ≥ 2197 mg/kg mc., stwierdzono czerwono-czarną substancję w jelitach prawdopodobnie w następstwie krwawienia z jelit. Uznano, że zwierzęta padły w wyniku wyniszczenia spowodowanego zahamowaniem odruchu ssania i (lub) krwawieniem z jelit.

Pięciodniowym szczurom karmionym mlekiem matki podawano klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 55 i 200 mg/kg mc./dobę przez dwa tygodnie. U zwierząt otrzymujących dawkę 200 mg/kg mc./dobę stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała, obniżenie średnich wartości stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu oraz zwiększenie średniej masy nerek w porównaniu do zwierząt grupy kontrolnej. W tej grupie zwierząt stwierdzono również minimalne lub łagodne wieloogniskowe zwyrodnienie nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych oraz zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych w nerkach. W badaniu tym dawkę 55 mg/kg mc./dobę uznano za nietoksyczną.

Sześciotygodniowe badania toksyczności przewlekłej przeprowadzono na młodych szczurach, którym podawano *per os* klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 50 i 150 mg/kg mc./dobę. Nie padł żaden szczur. Jedynym objawem toksyczności u niektórych zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę był nasilony ślinotok, który występował 1-2 godziny po podaniu klarytromycyny w ostatnich 3 tygodniach narażenia. W grupie zwierząt otrzymujących klarytromycynę w dawce 150 mg/kg mc./dobę stwierdzono niższą masę ciała przez trzy pierwsze tygodnie podawania, obniżony średni poziom białka w surowicy i zwiększoną średnią względną masę wątroby w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykryto żadnych mikroskopowych ani makroskopowych zmian histopatologicznych. Dawka 150 mg/kg mc./dobę wywołała pierwsze oznaki toksyczności u szczurów, za dawkę nietoksyczną uznano 50 mg/kg mc./dobę.

W badaniach prowadzonych na 3-tygodniowych psach rasy beagle, którym podawano doustnie 0, 30, 100 lub 300 mg klarytromycyny/kg mc./dobę przez 4 tygodnie nie stwierdzono zgonów oraz zmian w stanie ogólnym zwierząt. Badanie pośmiertne nie wykazało żadnych nieprawidłowości. W grupie zwierząt otrzymujących klarytromycynę w dawce 300 mg/kg mc./dobę badanie histopatologiczne z użyciem mikroskopu świetlnego wykazało gromadzenie się tłuszczu w hepatocytach w środkowej części zrazika i naciekanie komórek przestrzeni wrotnej, natomiast w mikroskopie elektronowym zaobserwowano kropelki tłuszczu w hepatocytach. Dawkę powyżej 300 mg/kg mc./dobę uznano za toksyczną dla psów rasy beagle, a dawkę 100 mg/kg mc./dobę za nietoksyczną.

Badania płodności, rozrodczości i teratogenności

W badaniach nad płodnością i rozrodczością prowadzonych na samcach i samicach szczurów wykazano brak wpływu klarytromycyny w dawce 150-160 mg/kg mc./dobę na cykl rujowy, płodność, poród oraz liczbę potomstwa i jego zdolność do życia. Działania teratogenne klarytromycyny nie stwierdzono w badaniach na szczurach szczepu Wistar (klarytromycyna podawana *per os*) i Sprague-Dawley (klarytromycyna podawana *per os* i dożylnie), na białych królikach nowozelandzkich i małpach z rodziny makakowatych. Tylko w jednym, dodatkowym badaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley, w którym zastosowano podobne dawki i warunki doświadczenia, stwierdzono niewielki (6%), statystycznie nieistotny wzrost występowania wrodzonych wad układu krążenia. Wady rozwojowe przypisano spontanicznej ekspresji zmienionych genów wewnątrz populacji. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach otrzymano różny współczynnik częstości występowania rozszczipienia podniebienia (3-30%). Zastosowane w tych badaniach dawki przekraczały 70-krotnie maksymalne dawki dobowe stosowane u ludzi (500 mg 2 razy na dobę). Stwierdzone anomalie są wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na matkę i płód, a nie działania teratogenne.

U małp klarytromycyna w dawce około 10-krotnie większej od maksymalnej dobowej dawki stosowanej u ludzi (500 mg 2 razy na dobę) podawana od 20. dnia ciąży powodowała wczesne poronienie. Działanie to przypisywano toksycznemu działaniu na matkę klarytromycyny podawanej w dużych dawkach. Dodatkowe badania na ciężarnych małpach, z zastosowaniem dawek 2,5-5-krotnie większych niż maksymalna dawka dobowo stosowana u ludzi, nie wykazały szczególnych zagrożeń dla płodu.

W innym badaniu na myszach, którym podawano klarytromycynę w dawce 1 g/kg mc./dobę (dawka około 70 razy większa niż stosowana u ludzi), nie stwierdzono działania mutagenne, a w badaniu na szczurach samcach narażonych przewlekłe na bardzo wysokie dawki klarytromycyny (do 500 mg/kg mc./dobę, czyli 35-krotnie więcej niż wynosi maksymalna dobowo dawka stosowana u ludzi) nie wykazano czynnościowego upośledzenia płodności.

Badania mutagenności

W badaniach mutagenności (test Ames) nie wykazano działania mutagenne klarytromycyny w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub niższym. Stężenie leku wynoszące 50 µg powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Carbomer 934 P, powidon, ftalan hypromelozy (HP 55), talk, olej rycynowy, guma ksantanowa, aromat bananowy, kwas cytrynowy bezwodny, sorbinian potasu, krzemionka koloidalna bezwodna, dwutlenek tytanu, sacharoza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata (granulat)

14 dni (przygotowana zawiesina)

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej przechowywać w temperaturze do 30°C.

Przygotowana zawiesina jest przydatna do użytku przez 14 dni. Przygotowaną zawiesinę przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z ciemnego szkła zawierająca 25 g granulatu do sporządzenia 60 ml zawiesiny 125 mg/5 ml wraz z aplikatorem o pojemności 5 ml, w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do przygotowania 60 ml zawiesiny (125 mg/5 ml) potrzebne są 42 ml przegotowanej i ochłodzonej wody. Butelkę należy dobrze wstrząsnąć, aby granulat stał się sypki, następnie wlać około połowę potrzebnej ilości wody i wstrząsnąć do zmieszania się z wodą zawartości butelki, a następnie dodać pozostałą objętość wody. Należy ponownie dobrze wstrząsnąć butelkę. W razie potrzeby uzupełnić wodą do linii zaznaczonej na butelce.

Każdorazowo przed użyciem zawiesinę należy wstrząsnąć, aż do uzyskania jednolitego rozproszenia zawieszonych cząstek.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8180

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

07.07.2000 r. / 01.08.2005 r. / 21.07.2006 r. / 29.04.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO