

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fromilid 250, 250 mg, tabletki powlekane

Fromilid 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera odpowiednio 250 mg i 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane 250 mg i 500 mg są owalne, dwuwypukłe, koloru żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna w postaci tabletek jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę:

- zapalenie migdałków i gardła wywołane przez paciorkowce (klarytromycyna jest zwykle efektywna w eradykacji *Streptococcus pyogenes*; jednakże brak danych potwierdzających efektywność klarytromycyny w zapobieganiu gorączce reumatycznej)
- ostre zapalenie zatok szczękowych (wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* lub *Streptococcus pneumoniae*)
- ostre zapalenie ucha środkowego (wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* lub *Streptococcus pneumoniae*)
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* lub *Streptococcus pneumoniae*)
- zapalenie płuc (wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Chlamydia pneumoniae*)
- niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (wywołane przez *Streptococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*)
- uogólnione zakażenia mykobakteriami *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*. (*Mycobacterium avium* complex)
- Oraz eradykacja *Helicobacter pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy lub żołądka (zawsze w skojarzeniu z innymi lekami).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletek nie należy dzielić.

Pacjenci powinni połykać tabletki w całości, popijając płynem.

Dorośli i dzieciom powyżej 12 roku życia podaje się zwykle dawkę 250 mg co 12 godzin.

W leczeniu zapalenia zatok, cięższych postaci infekcji oraz w przypadkach, gdy zakażenie jest wywołane przez *Haemophilus influenzae*, podaje się 500 mg co 12 godzin. Leczenie zwykle trwa od 7 do 14 dni.

W eradykacji *H. pylori* jako terapii w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy należy podawać klarytromycynę w dawce dobowej 500 -1500 mg. Klarytromycynę podaje się zwykle w 2 dawkach podzielonych przez 7 – 14 dni. W celu eradykacji *H. pylori* konieczne jest skojarzone leczenie z innymi lekami.

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku *u pacjentów z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby*, pod warunkiem prawidłowej wydolności nerek.

W *niewydolności nerek*, przy wartości klirensu kreatyniny < 0,5 ml/s (30 ml/min) lub stężeniu kreatyniny w surowicy krwi przekraczającym 290 µmol/l (3,3 mg/100 ml), lek podaje się w pojedynczej dawce dobowej 250 mg lub 250 mg co 12 godzin, w przypadku ciężkich zakażeń.

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

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu (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 łagodnego 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 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 informowano o zgonach (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami 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, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sylденаfil, 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, które sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności 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 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, dyzopiramid. Informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dyzopiramidem. 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 obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. W przypadku 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 pacjenta nie występują kliniczne objawy zatrucia kolchicyną (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwretrowirusowe. Jednoczesne doustne podawanie 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-hydroksy-klarytromycyny. 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 podawanej dawki klarytromycyny 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 Cięża lub laktacja

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

Klarytromycyna przenika do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi przez dorosłych pacjentów podczas badań klinicznych były nudności, zaburzenia trawienia, bóle brzucha, wymioty i biegunka. Ponadto, bóle głowy, zaburzenia smaku oraz przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Po wprowadzeniu leku na rynek

Sporadycznie informowano o zaburzeniach czynności wątroby takich, jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie mięszu 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 toksycznej rozplywnej martwicy naskórka.

Istnieją doniesienia o przemijających działaniach niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy takich, jak zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, niepokój, bezsenność i 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 preparaty przeciwcukrzycowe lub insulinę.

Odnotowano pojedyncze przypadki leukopenii i trombocytopenii.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych rzadko wystąpić mogą zaburzenia pracy serca takie, jak 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 kolchicy, 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 informowano o zgonach (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci z obniżoną 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.

U dorosłych pacjentów otrzymujących 1 g klarytromycyny na dobę najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka skórna, wzdęcia, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Do innych, rzadko występujących działań niepożądanych zaliczono duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej.

U pacjentów z obniżoną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano, uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe stężenia (tzn. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Na podstawie tego kryterium u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1 gram klarytromycyny na dobę, stwierdzono znacznie zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz istotne zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. Mniejszy procent pacjentów miał również zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U 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: J 01 FA 09.

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* i *Mycoplasma pneumoniae*. Klarytromycyna działa bakteriobójczo na *Helicobacter pylori*, przy czym działanie to jest silniejsze w środowisku obojętnym niż w środowisku kwaśnym. 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 nie powodujących fermentacji laktozy.

Następujące drobnoustroje są 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 powinno wpływać 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 z tą samą mocą lub 1-2 razy słabiej niż związek macierzysty na większość bakterii; jedynie na *H. influenzae* działa 2 razy 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 razy 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 świńek 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

Właściwości farmakokinetyczne podawanej doustnie klarytromycyny oceniano w licznych badaniach, na wielu gatunkach zwierząt i u dorosłych ludzi. Badania te wykazały, że klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna wynosi około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku zwiększa biodostępność klarytromycyny średnio o 25%. Ogólnie wzrost ten jest niewielki i przy zalecanym dawkowaniu ma niewielkie znaczenie kliniczne. Klarytromycynę można zatem podawać z jedzeniem lub na czczo.

In vitro

W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml. Zmniejszenie odsetka antybiotyku związanego z białkami do 41% obserwowano, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml co wskazuje, że przypuszczalnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone. Występuje to jednak tylko wtedy, gdy stężenie antybiotyku jest znacznie większe od stężenia terapeutycznego.

In vivo

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego było kilkakrotnie wyższe od stężenia we krwi. Najwyższe stężenia stwierdzano zazwyczaj w wątrobie i płucach, gdzie stosunek stężeń leku w tkance do stężeń w osoczu wynosił od 10 do 20.

Osoby zdrowe

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2 - 3 dniach. W stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynosi około 1 µg/ml, a stężenie 14-hydroksyklarytromycyny 0,6 µg/ml. Okresy półtrwania związku macierzystego i aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 3 - 4 godziny i 5 - 6 godzin. Doustne podawanie klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę powodowało, że maksymalne stężenie leku i aktywnego metabolitu w stanie stacjonarnym (C_{max}) osiągnano po podaniu piątej dawki. Po podaniu piątej i siódmej dawki średnie wartości C_{max} klarytromycyny wynosiły odpowiednio 2,7 i 2,9 µg/ml, a 14-hydroksyklarytromycyny 0,88 i 0,83 µg/ml. Po podaniu dawki 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wynosił 4,5 - 4,8 godzin, a 14-hydroksymetabolitu 6,9 - 8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się. Te nieliniowe zmiany parametrów farmakokinetycznych klarytromycyny w połączeniu z upośledzeniem tworzenia się produktów 14-hydroksylacji i N-demetylacji wskazują, że nieliniowy przebieg metabolizmu leku jest wyraźniejszy po podaniu dużych dawek.

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. Po jednorazowym, doustnym podaniu 250 mg lub 1,2 g klarytromycyny z moczem wydalane jest odpowiednio 37,9% lub 46% podanej dawki, a z kałem 40,2% lub 29,1%.

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 występującego w surowicy). Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilka razy większe niż w surowicy. Przykłady stężeń w tkankach i surowicy podano poniżej.

STĘŻENIE (po podaniu 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

Niewydolność wątroby

W badaniu porównującym grupę zdrowych dorosłych z grupą pacjentów z niewydolnością wątroby, podawano 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę przez dwa dni oraz pojedynczą dawkę 250 mg trzeciego dnia. Nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniem klarytromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz całkowitym klirensiem leku w obydwu grupach. Natomiast stężenia 14-hydroksymetabolitu w stanie stacjonarnym były znacznie niższe 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. Z badania tego wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ale prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność nerek

Porównywano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością nerek 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. Wartość K_{elim} i wydalanie z moczem były zmniejszone. 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. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu w osoczu były wyższe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych. Nie było jednak różnic między obydwoma grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensiem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku.

*Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium**

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), leczonych klarytromycyna podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie wyższych dawek klarytromycyny, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powodowało, że stężenia klarytromycyny były o wiele większe niż po podaniu zwykle stosowanych dawek. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących 1 g i 2 g klarytromycyny na dobę w dwóch dawkach podzielonych, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2 - 4 $\mu\text{g/ml}$ oraz 5 - 10 $\mu\text{g/ml}$. Okres półtrwania był dłuższy niż u zdrowych

osób, którym podawano zwykle stosowane dawki. Zwiększenie stężenia antybiotyku w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania, po podaniu wyższych dawek leku wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

Skojarzone leczenie omeprazolem

Badano farmakokinetykę klarytromycyny podawanej trzy razy na dobę w dawce 500 mg i omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę. Gdy podawano co 8 godzin wyłącznie klarytromycynę średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 3,8 $\mu\text{g/ml}$, a C_{min} około 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC_{0-8} klarytromycyny wynosiła 22,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Wartość T_{max} i okres półtrwania wynosiły odpowiednio 2,1 godziny i 5,3 godziny.

W tym samym badaniu, gdy podawano klarytromycynę z omeprazolem obserwowano zwiększenie wartości AUC_{0-24} i okresu półtrwania omeprazolu. Średnia wartość AUC_{0-24} omeprazolu była o 89% większa, a średnia harmoniczna wartości $T_{1/2}$ o 34% większa, gdy omeprazol podawano razem z klarytromycyną, w porównaniu z wartościami oznaczonymi po podaniu wyłącznie omeprazolu. Natomiast C_{max} , C_{min} i AUC_{0-8} klarytromycyny w stanie stacjonarnym były większe odpowiednio o 10%, 27% i 15% w porównaniu do wartości uzyskanych w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

W stanie stacjonarnym, 6 godzin po podaniu, stężenie klarytromycyny w błonie śluzowej żołądka było około 25 razy wyższe w grupie otrzymującej klarytromycynę i omeprazol niż w grupie otrzymującej wyłącznie klarytromycynę. Sześć godzin po podaniu dawki średnie stężenie klarytromycyny w tkance żołądka było około 2 razy wyższe w przypadku podawania klarytromycyny z omeprazolem niż w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej

Badania przeprowadzono na myszach, szczurach, psach i małpach. Zwierzęta otrzymywały klarytromycynę doustnie, jednorazowo lub wielokrotnie, nawet przez 6 miesięcy.

W badaniach toksyczności ostrej na myszach i szczurach po podaniu pojedynczej dawki 5 g/kg mc. sondą do żołądka padł jeden szczur i ani jedna mysz. Średnia dawka śmiertelna przekracza zatem 5 g/kg mc., czyli największą możliwą do podawania *per os* dawkę.

U naczelnych narażonych na dawki 100 mg/kg mc./24 h przez 14 dni lub 35 mg/kg mc./24 h przez jeden miesiąc nie obserwowano działań niepożądanych, które można by przypisać działaniu klarytromycyny. Działań niepożądanych nie obserwowano również u szczurów narażonych na dawkę 75 mg/kg mc./24 h przez jeden miesiąc, 35 mg/kg mc./24 h przez 3 miesiące lub 8 mg/kg mc./24 h przez sześć miesięcy. Psy były bardziej wrażliwe na klarytromycynę i tolerowały dawkę 50 mg/kg mc./24 h przez 14 dni, 10 mg/kg mc./24 h przez 1 i 3 miesiące oraz 4 mg/kg mc./24 h przez 6 miesięcy; w tym czasie nie wystąpiły u nich objawy niepożądane.

U zwierząt po podaniu dawek toksycznych obserwowano: wymioty, osłabienie, zmniejszone spożycie pokarmu, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinotok, odwodnienie i nadmierną aktywność. Z 10 małp, którym podawano klarytromycynę przez 28 dni w dawce 400 mg/kg mc./24 h, dwie padły 8. dnia doświadczenia. W sporadycznych przypadkach u niektórych małp, które przeżyły obserwowano oddawanie żółtego przebarwionego kału.

U wszystkich gatunków zwierząt po podaniu dawek toksycznych głównym narządem narażonym na uszkodzenie jest wątroba. Wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na wątrobę była zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, γ -glutamylotransferazy i dehydrogenazy mleczanowej. Zaprzestanie podawania leku powodowało zazwyczaj normalizację tych parametrów.

W różnych badaniach rzadko stwierdzano zmiany chorobowe w żołądku, grasicy i innych tkankach układu limfatycznego oraz nerkach. Zaczerwienienie spojówek i łzawienie, po podaniu dawek zbliżonych do leczniczych, wystąpiło tylko u psów. Podczas podawania bardzo dużych dawek (400 mg/kg mc./24 h) u niektórych psów i małąp zaobserwowano zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki.

Badania płodności, rozrodczości i teratogenności

Badania nad płodnością i rozrodczością prowadzone na samcach i samicach szczurów wykazały brak wpływu klarytromycyny w dawce 150-160 mg/kg mc./24 h 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. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach otrzymano różny współczynnik częstości występowania rozszczepu podniebienia (3-30%). Zastosowane w tych badaniach dawki przekraczały 70 razy maksymalne dobowe dawki kliniczne 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 małąp klarytromycyna w dawce około 10 razy 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 klarytromycyny podawanej w dużych dawkach na matkę. Dodatkowe badania na ciężarnych małpach, z zastosowaniem dawek 2,5-5 razy większych niż maksymalna dawka dobowa 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./24 h czyli 35 razy więcej niż wynosi maksymalna dobowo dawka stosowana u ludzi) nie wykazano czynnościowego upośledzenia płodności.

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, skrobia żelowana, potasu polakrylin, talk, magnezu stearynian.

Otoczka:

Hypromeloza 6 cps, talk, żółcień chinolinowa (E 104), glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Al, folia PVC/PVDC): 10 tabletek powlekanych (1 blister po 10 tabletek) po 250 mg, w pudełku.

Blister (folia Al, folia PVC/PVDC): 14 tabletek powlekanych (2 blistry po 7 tabletek) po 250 mg, w pudełku.

Blister (folia Al, folia PVC/PVDC): 14 tabletek powlekanych (2 blistry po 7 tabletek) po 500 mg, w pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fromilid 250 - pozwolenie nr 7736

Fromilid 500 - pozwolenie nr 7810

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

Fromilid 250: 24.06.1998 r. / 02.10.2003 r.

Fromilid 500: 04.08.1998 r. / 02.10.2003 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.03.2010