

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

1 ml zawiesiny zawiera 25 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub prawie biały granulat tworzący po połączeniu z wodą białą lub prawie białą zawiesinę.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie u dzieci następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych, takie jak pozaszpitalne zapalenie płuc,
- zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie gardła lub zapalenie zatok,
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu lekkim lub umiarkowanym,
- ostre zapalenie ucha środkowego.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową preparatu Klabax 125 mg/5 ml u dzieci jest przedstawiona w tabeli poniżej, opracowanej na podstawie w przybliżonej dawki 7,5 mg/kg mc., stosowanej dwa razy na dobę. Dawki do 500 mg dwa razy na dobę były stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń.

U niektórych dzieci, w zależności od masy ciała, bardziej odpowiednie może być podawanie preparatu w postaci zawiesiny doustnej o mocy 250 mg/5 ml.

Zwykle czas trwania leczenia wynosi od 5 do 10 dni, w zależności od czynnika chorobotwórczego i nasilenia choroby.

Klabax 125 mg/5 ml
dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała (kg)

Masa ciała (kg)*	Przybliżony wiek w latach	Dawka klarytromycyny do podawania dwa razy na dobę (mg)	Dawka zawiesiny doustnej 125 mg/5 ml do podawania pipetą dwa razy na dobę (ml) **	Liczba łyżeczek 5 ml do podawania dwa razy na dobę
8 - 11	1 - 2	62,5	2,5	½
12 - 19	3 - 6	125	5,0	1
20 - 29	7 - 9	187,5	7,5	1½
30 - 40	10 - 12	250	10,0	2

* u dzieci < 8 kg dawkę należy ustalać na podstawie masy ciała (ok. 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę)

** wraz z butelką w opakowaniu znajduje się 5 ml łyżeczka i kalibrowana strzykawka do użycia jako pipeta (patrz punkty 6.5 i 6.6). Pipeta umożliwi dokładniejsze dozowanie niż łyżeczka, gdy w celu uzyskania odpowiedniej dawki należy odmierzyć część objętości łyżeczki.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Klarytromycyny nie należy podawać dzieciom z ostrą niewydolnością wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę dzieciom z niewydolnością nerek lub wątroby o mniejszym nasileniu.

Sposób podawania

Preparat Klabax może być podawany niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną.

Preparat należy podawać dwa razy na dobę (co 12 godzin), według zaleceń znajdujących się w powyższej tabeli.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną - klarytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub azalidowe, lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu.

- U pacjentów przyjmujących pochodne alkaloidów sporyszu.
- U pacjentów przyjmujących cyzapryd, pimozyd, astemizol lub terfenadynę. Odnotowano zwiększenie stężenia cyzaprydu, pimozydu oraz terfenadyny w osoczu u pacjentów jednocześnie przyjmujących klarytromycynę. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz arytmie sercowe, w tym włączając częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*. Podobne objawy zaobserwowano podczas jednoczesnego podawania astemizolu i innych makrolidów.
- U pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT lub z hipokaliemią (z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę i nerki. Nie należy podawać tego antybiotyku dzieciom z niewydolnością wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klarytromycyny u dzieci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby o mniejszym nasileniu.
- Pacjenci z nadwrażliwością na antybiotyki linkozamidowe (np. linkomycynę lub klindamycynę) mogą wykazywać nadwrażliwość również na klarytromycynę. Dlatego też należy zachować ostrożność przepisując im klarytromycynę.
- Długotrwałe lub powtarzające się stosowanie klarytromycyny może doprowadzić do nadkażeń niewrażliwymi drobnoustrojami. W przypadku stwierdzenia nadkażenia należy zaprzestać podawania klarytromycyny.
- Odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w przypadku stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania. Dlatego też ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentów, u których w trakcie leczenia klarytromycyną lub po nim wystąpiła ciężka biegunka.
- Z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT nie zaleca się stosowania klarytromycyny u pacjentów z hipokaliemią, z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużonym odstępem QT oraz u stosujących którykolwiek z leków wymienionych w punkcie 4.3. Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, arytmia komorową w wywiadzie, ciężką niewydolnością serca, hipomagnezmią, bradykardią (< 50 uderzeń na minutę) lub w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi (innymi niż wymienione w punkcie 4.3) powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- Należy zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom leczonym induktorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
- Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Może być stosowana z produktami leczniczymi w dużym stopniu metabolizowanymi przez ten enzym jedynie w razie bezwzględnej konieczności (patrz punkt 4.5).
- Klarytromycyna hamuje metabolizm niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, co prowadzi do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu (patrz punkt 4.5).
- Tak jak w przypadku innych makrolidów, klarytromycyna może spowodować zaostrenie lub nasilenie objawów miastonii.

5 ml preparatu Klabax 125 mg/ 5 ml zawiera około 3 g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

5 ml preparatu Klabax 125 mg/ 5 ml zawiera również około 20 mg aspartanu, który jest źródłem fenyloaminy. Zawiesiny nie należy podawać dzieciom z fenyloketonurią.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na Klabax

Klarytromycyna jest metabolizowana przez enzym CYP3A4. Dlatego silne inhibitory tego enzymu mogą hamować metabolizm klarytromycyny, prowadząc do podwyższonych stężeń w osoczu.

Wykazano, że rytonawir (w dawce 200 mg trzy razy na dobę) hamował metabolizm klarytromycyny (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), zwiększając C_{max} , C_{min} i pole pod krzywą (AUC) o odpowiednio 31, 182 i 77%. Tworzenie aktywnego metabolitu 14-hydroksy było prawie całkowicie zahamowane. Na ogół nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak

dobowa dawka klarytromycyny nie powinna przekraczać 1 g. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%, a z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%.

Produkty będące induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty dziurawca) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować, że stężenie klarytromycyny będzie poniżej stężenia terapeutycznego i doprowadzić do zmniejszenia jej skuteczności. Konieczne może być zwiększenie dawki klarytromycyny i dokładna kontrola skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny. Ponadto, konieczne może być kontrolowanie stężenia induktora CYP3A4 w osoczu, ponieważ może ono być zwiększone z powodu hamującego wpływu klarytromycyny na CYP3A4 (patrz również odpowiednie informacje o produkcie, dotyczące podawanego induktora CYP3A4).

Jednoczesne stosowanie ryfabutyny i klarytromycyny spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie stężenia w surowicy, a w efekcie zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Obserwowano zmniejszenie AUC dla klarytromycyny o 39% i zwiększenie AUC dla aktywnego metabolitu 14-hydroksy o 34%, gdy klarytromycyna była podawana jednocześnie z efawirenzem, induktorem CYP3A4.

Omeprazol i ranitydyna

Pomimo faktu, iż stężenia klarytromycyny i omeprazolu w osoczu mogą się zwiększyć w przypadku jednoczesnego stosowania, nie ma konieczności dostosowania dawki. Podczas stosowania w zalecanych dawkach nie występują klinicznie znaczące interakcje między klarytromycyną i lansoprazolem. Zwiększone stężenia klarytromycyny w osoczu mogą również wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi lub ranitydyną. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Wpływ preparatu Klabax na inne produkty lecznicze

Klarytromycyna jest inhibitorem enzymu CYP3A4 i białka transportującego – P-glikoproteiny. Stopień hamowania dla różnych substratów CYP3A4 jest trudny do przewidzenia. Dlatego też nie należy stosować klarytromycyny w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi będącymi substratami enzymu CYP3A4, chyba że możliwe jest dokładne monitorowanie stężeń w osoczu, działania terapeutycznego lub działań niepożądanych substratu CYP3A4. W trakcie leczenia klarytromycyną konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii innymi produktami leczniczymi, które są substratami enzymu CYP3A4.

Pochodne alkaloidów sporyszu zwięzające naczynia krwionośne (np. dihydroergotamina, ergotamina)

Odnotowano przypadki zatrucia alkaloidami sporyszu spowodowane ich zwiększonym stężeniem w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z makrolidami. Takie połączenie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze mogące wydłużyć odstęp QT

Zanotowano, że klarytromycyna hamuje metabolizm cyzaprydu i terfenadyny, z dwu- do trzykrotnym zwiększeniem stężenia terfenadyny w osoczu. Było to związane z wydłużonym odstępem QT i zaburzeniami rytmu serca, w tym częstoskurczem komorowym, migotaniem komór oraz zaburzeniami typu *torsade de pointes*. Podobne objawy opisano u pacjentów leczonych pimozydem w jednocześnie z klarytromycyną. Jednoczesne stosowanie

klarytromycyny z terfenadyną, cyzaprydem lub pimozydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Odnotowano przypadki zaburzeń typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę z chinidyną lub dizopiramidem. Dlatego też należy unikać takich połączeń lub dokładnie monitorować poziom chinidyny i dizopiramidu w osoczu, aby umożliwić dostosowanie dawki.

Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę pacjentom otrzymującym inne preparaty mające wpływ na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Klarytromycyna hamuje metabolizm niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, co prowadzi do zwiększonych stężeń tych produktów leczniczych w osoczu. W rzadkich przypadkach odnotowano rozpad mięśni prądkowanych (rabdomiolizę) związany ze zwiększonym stężeniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu u pacjentów leczonych klarytromycyną i symwastatyną lub lowastatyną. Klarytromycyna może wywoływać podobną reakcję z atorwastatyną. W trakcie podawania klarytromycyny z tymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA należy obserwować, czy u pacjentów nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii.

Benzodiazepiny

Gdy midazolam był podawany jednocześnie z klarytromycyną w tabletkach (250 mg dwa razy na dobę), AUC midazolamu wzrosło 2,7-krotnie po podaniu dożylnym midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego stosowania doustnych postaci midazolamu i klarytromycyny. W przypadku stosowania dożylnego midazolamu z klarytromycyną, należy dokładnie kontrolować pacjenta w celu dostosowania dawki. Należy zastosować te same środki ostrożności w stosunku do innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4, w szczególności do triazolamu i alprazolamu. Istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z klarytromycyną w przypadku innych benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Cyklosporyna, takrolimus i syrolimus

Jednoczesne stosowanie doustne klarytromycyny i cyklosporyny lub takrolimusu doprowadziło do ponad 2-krotnego zwiększenia stężenia C_{min} zarówno dla cyklosporyny jak i dla takrolimusu. Należy się spodziewać podobnych skutków w przypadku syrolimusu. Rozpoczynając leczenie klarytromycyną u pacjentów, którzy już otrzymują którykolwiek z tych leków immunosupresyjnych, stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu w osoczu należy dokładnie kontrolować i w razie konieczności zmniejszyć dawkę. Również podczas odstawiania klarytromycyny należy u tych pacjentów dokładnie kontrolować stężenie cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu w osoczu w celu ponownego dostosowania dawki.

Digoksyna i inne substancje czynne transportowane przez P-glikoproteiny

Klarytromycyna jest silnym inhibitorem białka transportującego P-glikoproteiny (Pgp). Może to spowodować wzrost stężeń w osoczu substancji czynnych transportowanych za pomocą tego mechanizmu i może również zwiększyć ich dystrybucję do narządów, w których Pgp stanowi barierę dystrybucji, np. OUN. Stężenie digoksyny w osoczu może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania z klarytromycyną i należy kontrolować stężenie digoksyny w osoczu podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego stosowania z klarytromycyną, gdyż konieczne może być dostosowanie dawki.

Warfaryna

Stosowanie klarytromycyny u pacjentów otrzymujących warfarynę może doprowadzić do nasilenia działania warfaryny. U tych pacjentów należy często kontrolować czas protrombinowy.

Teofilina

Stosowanie klarytromycyny u pacjentów otrzymujących teofilinę było związane ze wzrostem stężenia teofiliny w surowicy krwi i możliwą toksycznością spowodowaną teofiliną.

Zydowudyna

Jednoczesne doustne stosowanie klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV może doprowadzić do zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarym. Można tego w dużym stopniu uniknąć podając co 1 do 2 godzin dawki klarytromycyny i zydowudyny. Nie odnotowano takiej reakcji u dzieci.

4.6. Cięża lub laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania klarytromycyny w czasie pierwszego trymestru u ponad 200 kobiet nie wykazują wyraźnych skutków teratogennych, ani działań niepożądanych u noworodka. Dane pochodzące z badań nad ograniczoną liczbą ciężarnych kobiet narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży wskazują na możliwe zwiększone ryzyko poronienia. Do chwili obecnej nie ma dostępnych istotnych danych epidemiologicznych.

Dane pochodzące z badań na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane. Nie należy podawać klarytromycyny kobietom ciężarnym, chyba że jest to konieczne.

Okres karmienia

Klarytromycyna i jej aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Dlatego też u niemowlęcia karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, w związku z tym może być konieczne zaprzestanie podawania leku. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia uczulenia. Należy rozważyć oczekiwane korzyści dla matki i potencjalne zagrożenie dla niemowlęcia.

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

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), splątania oraz dezorientacji (patrz punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dorosłych przyjmujących klarytromycynę w postaci tabletek należą biegunka (3%), nudności (3%), zaburzenia smaku (3%), niestrawność (2%), ból lub uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha (2%) oraz ból głowy (2%).

W tym punkcie działania niepożądane są zdefiniowane w następujący sposób:

Bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1 000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), włączając pojedyncze przypadki.

Zakażenia i infestacje

Często: kandydoza jamy ustnej.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, przedłużone stosowanie może powodować nadmierny rozwój niewrażliwych drobnoustrojów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek białych.

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne od pokrzywki i zmian skórnych o niewielkim nasileniu do reakcji anafilaktycznych.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: niepokój, bezsenność, omamy, psychoza, dezorientacja, depersonalizacja, koszmary senne i splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zaburzenia węchu.

Bardzo rzadko: zawroty głowy, parestezje, drgawki.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne.

Bardzo rzadko: przemijająca utrata słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, zapalenie głośni, przemijające przebarwienia zębów i języka, zaburzenia smaku np. metaliczny lub gorzki.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy w związku ze stosowaniem klarytromycyny występuje bardzo rzadko i może mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zwykle krótkotrwałe i przemijające, zapalenie wątroby i cholestaza z żółtaczką lub bez.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby zakończona zgonem była opisywana szczególnie u pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby lub stosujących inne produkty lecznicze wywierające toksyczny wpływ na wątrobę.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej oraz kośćca

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i układu moczowego

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek.

Badania laboratoryjne

Często: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego.

Niezbędnie często: wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, nieprawidłowe testy czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Bardzo rzadko: hipoglikemię obserwowano szczególnie po jednoczesnym stosowaniu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi oraz insuliną.

4.9. Przedawkowanie

Jak donoszą raporty, zażycie dużej dawki klarytromycyny może doprowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Opisano pacjenta z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny, co doprowadziło do zmian w jego stanie psychicznym, zachowań paranoidalnych, hipokaliemii i hipoksemii. Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć za pomocą płukania żołądka i zastosować ogólne postępowanie objawowe. Tak jak w przypadku makrolidów, stężenia klarytromycyny w osoczu pozostają niezmiennione w przypadku zastosowania hemodializy oraz dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy
Kod ATC: J01FA09

Ogólne właściwości

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Przejawia działanie przeciwbakteryjne poprzez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomów drobnoustrojów wrażliwych i hamowanie syntezy białek. Metabolit klarytromycyny 14-hydroksy, tworzony u ludzi w trakcie metabolizmu pierwszego przejścia, również ma działanie przeciwbakteryjne. Minimalne stężenia hamujące (MIC) tego metabolitu są równe lub dwukrotnie wyższe niż MIC związku macierzystego, oprócz bakterii *H. influenzae*, na które metabolit 14-hydroksy działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.

Mechanizmy oporności

Oporność organizmów Gram-dodatnich na makrolidy zazwyczaj polega na modyfikacji miejsca wiążącego antybiotyk. Oporność typu MLS_B, która u gronkowców może być naturalna lub wywołana ekspozycją na niektóre makrolidy i która może być indukowana u paciorkowców jest przekazywana przez różnorodne nabyte geny (z rodziny *erm*) kodujące metylazy z punktem docelowym w centrum peptydylotransferazy 23S rybosomowego RNA. Metylacja utrudnia wiązanie antybiotyków przez rybosomy i wywołuje oporność krzyżową na makrolidy (wszystkie makrolidy w przypadku oporności naturalnej), linkozamidy i streptograminy typu B (ale nie streptograminy typu A). Do rzadszych

mechanizmów powstawania oporności należy rozkład cząsteczki antybiotyku przez enzymy (15) unieczynnijące takie jak esterazy oraz aktywny wypływ antybiotyku z komórki bakteryjnej.

Bakterie Gram-ujemne mogą wykazywać naturalną oporność na makrolidy ze względu na brak możliwości efektywnego przenikania makrolidów przez zewnętrzną błonę komórkową. Makrolidy charakteryzujące się lepszym przenikaniem mogą działać na niektóre bakterie Gram-ujemne.

Bakterie Gram-ujemne mogą również wytwarzać metylazę rybosomową lub enzymy unieczynnijące makrolidy.

Stężenia graniczne

Sugerowane są następujące wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla odróżnienia mikroorganizmów wrażliwych (W) od opornych (O):

Zalecenia wg BSAC (ang. British Society for Antimicrobial Chemotherapy):

Dla gronkowców, paciorkowców oraz *M. catarrhalis*: W: $\leq 0,5$ mg/L, O: $\geq 1,0$ mg/L

Dla *H. influenzae*: W: $\leq 0,5$ mg/L, O: $\geq 32,0$ mg/L

Zalecenia wg NCCLS (ang. National Committee for Clinical Laboratory Standards):

Dla gronkowców: W: $\leq 2,0$ mg/L, O: $\geq 8,0$ mg/L

Dla paciorkowców: W: $\leq 0,25$ mg/L, O: $\geq 1,0$ mg/L

Dla *H. influenzae*: W: $\leq 8,0$ mg/L, O: $\geq 32,0$ mg/L

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności na wybrane szczepy może wykazywać różnice w zależności od położenia geograficznego i czasu i w związku z tym pożądana jest znajomość lokalnych informacji dotyczących oporności, w szczególności podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy zasięgnąć opinii eksperta, zwłaszcza gdy występowanie oporności w danym regionie charakteryzuje się tym, że użyteczność środka, w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Poniżej przedstawiono informacje na temat wrażliwości różnych mikroorganizmów na klarytromycynę:

Gatunki zazwyczaj wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Peptococcus species</i> <i>Peptostreptococcus species</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Clostridium perfringens</i>
<u>Inne</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może występować nabyta oporność
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylicynooporny)* <i>Streptococcus agalactiae</i>

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

REGON 016249001
(15)

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Haemophilus influenzae

* Oporność na makrolidy wśród metycylinoopornych szczepów gronkowca złocistego (MRSA – ang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) wynosi zwykle ponad 50% w Unii Europejskiej, a w niektórych regionach dotyczy niemal wszystkich szczepów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego – głównie w jelicie czczym – ale po podaniu doustnym podlega efektowi pierwszego przejścia. Biodostępność bezwzględna po podaniu 250 mg tabletki klarytromycyny wynosi około 50%. Biodostępność zawiesiny jest identyczna lub nieznacznie większa niż biodostępność tabletek. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie, ale nie ma wpływu na biodostępność. Dlatego też klarytromycyna może być podawana niezależnie od posiłków. Ze względu na swoją budowę chemiczną (6-O-metylerytromycyna), klarytromycyna jest odporna na działanie soku żołądkowego.

Po doustnym podaniu dorosłym pacjentom 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę obserwowano maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy wynoszące 1–2 µg/ml. Po podaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy krwi wynosiło 2,8 µg/ml. Profil farmakokinetyczny u dzieci odpowiada profilowi farmakokinetycznemu u dorosłych. U dzieci parametry dla klarytromycyny obserwowane po dziewiątej dawce w stanie stacjonarnym podczas dawkowania 7,5 mg/kg dwa razy na dobę wynosiły średnio: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg/h/ml oraz T_{max} 2,8 godziny. Odpowiadające średnie wartości dla 14-hydroksy metabolitu wynosiły odpowiednio: 1,64 µg/ml, 6,69 µg/h/ml oraz 2,7 godziny.

Po podaniu doustnym 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę mikrobiologicznie aktywny metabolit 14-hydroksy osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 0,6 µg/ml. Stan równowagi został osiągnięty w drugiej dobie dawkowania.

Dystrybucja:

Klarytromycyna łatwo przenika do różnych kompartmentów; objętość dystrybucji ocenia się na 200-400 l. Klarytromycyna w niektórych tkankach osiąga stężenia, które są wielokrotnie wyższe niż stężenia w osoczu. Zwiększone stężenia odnotowano zarówno w migdałkach, jak i w mięszu płuc. Klarytromycyna również przenika do śluzu żołądkowego.

W zakresie stężeń terapeutycznych klarytromycyna wiąże się z białkami osocza w 80%.

Metabolizm i wydalanie:

Klarytromycyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Metabolizm następuje głównie przez N-dealkilację, utlenianie oraz stereospecyficzną hydroksylację w pozycji C14.

Farmakokinetyka klarytromycyny nie jest liniowa ze względu na wysycenie wątrobowego metabolizmu podczas stosowania dużych dawek. Okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększył się z 2-4 godzin po zastosowaniu 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę do 5 godzin po

zastosowaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę. Podczas stosowania 250 mg co 12 godzin, okres półtrwania aktywnego metabolitu 14-hydroksy wynosi od 5 do 6 godzin.

Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie klarytromycyny 70-80% radioaktywności stwierdzono w kale. Około 20-30% klarytromycyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Proporcje rosną w raz ze zwiększeniem dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się stężenie klarytromycyny w osoczu, jeżeli jej dawka nie jest zmniejszona. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 700 ml/min, a klirens nerkowy około 170 ml/min.

Niewydolność nerek: osłabienie wydolności nerek prowadzi do zwiększenia w osoczu stężenia klarytromycyny i jej aktywnego metabolitu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD_{50} dla klarytromycyny w postaci zawiesiny po podaniu 3 dniowym myszom wynosiła 1290 mg/kg mc. u samców i 1230 mg/kg mc. u samic. Wartość LD_{50} przy podawaniu 3 dniowym szczurom wynosiła 1330 mg/kg mc. u samców i 1270 mg/kg mc. u samic. Dla porównania, LD_{50} po doustnym podaniu klarytromycyny wynosi około 2700 mg/kg mc. u dorosłych myszy i około 3000 mg/kg mc. u dorosłych szczurów. Wyniki są zgodne z innymi antybiotykami z grupy penicylin, cefalosporyn i makrolidów, przy czym LD_{50} jest na ogół niższa u młodych zwierząt niż u dorosłych osobników.

Zarówno u myszy, jak i u szczurów nastąpiło zmniejszenie masy ciała lub zahamowanie przyrostu masy ciała, odruch ssania i spontaniczne ruchy zostały osłabione w ciągu pierwszych kilku dni po podaniu leku. Sekcja martwych osobników wykazała ciemnoczerwone płuca u myszy i u około 25% szczurów; u szczurów, którym podawano dawkę 2197 mg/kg mc. lub większą klarytromycyny postaci zawiesiny również zanotowano obecność czerwono-czarnej substancji w jelitach, prawdopodobnie z powodu krwawienia. Uważa się, że śmierć tych zwierząt nastąpiła z powodu wyniszczenia wynikającego z osłabionego odruchu ssania oraz krwawienia z jelit.

Szczurom karmionym mlekiem matki (5-dniowym) przez 2 tygodnie podawano klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 55 i 200 mg/kg mc./dobę. U zwierząt z grupy przyjmującej 200 mg/kg mc./dobę stwierdzono mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszone stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu i zwiększoną średnią względną masę nerek, w porównaniu z grupą kontrolną. W badanej grupie zaobserwowano również minimalne lub łagodne wielogniskowe zwyrodnienie wodniczkowe nabłonka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i zwiększone występowanie zmian zapalnych w nerkach. Dawka nie powodująca działania toksycznego w tym badaniu wynosiła 55 mg/kg mc./dobę.

Badanie toksyczności postaci doustnej przeprowadzono podając szczurom przed osiągnięciem dojrzałości płciowej klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny) przez 6 tygodni w dawce dobowej 0, 15, 50, i 150 mg/kg mc./dobę. Nie odnotowano zgonów, a jedynym zaobserwowanym objawem klinicznym było nadmierne wydzielanie śliny występujące na 1 do 2 godzin po podaniu leku u niektórych osobników przyjmujących najwyższą dawkę podczas ostatnich 3 tygodni leczenia. U szczurów z grupy otrzymującej 150 mg/kg mc. zanotowano zmniejszenie średniej masy ciała podczas pierwszych 3 tygodni, obniżenie średnich wartości stężenia albuminy w surowicy krwi oraz zwiększenie średniej względnej masy wątroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie odnotowano makro- ani mikroskopowych zmian histopatologicznych powiązanych z leczeniem. Dawka 150 mg/kg mc./dobę spowodowała niewielką toksyczność u leczonych szczurów, a dawka nie powodująca działania toksycznego wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

Młode psy rasy beagle (w wieku 3 tygodni) przez 4 tygodnie otrzymywały doustnie dawkę klarytromycyny wynoszącą 0, 30, 100, lub 300 mg/kg mc./dobę, po czym następował 4-tygodniowy okres przerwy. Nie odnotowano padnięć, ani żadnych zmian w ogólnym stanie zwierząt. Sekcja nie wykazała żadnych zmian. Badanie histologiczne z użyciem mikroskopu świetlnego wykazało złoże tłuszczu w hepatocytach leżących w środkowej części zrazika oraz nacieki komórkowe w obszarze wrotnym, a w grupie otrzymującej dawkę 300 mg/kg mc. zwiększenie liczby kropelek tłuszczu w komórkach wątroby (w obserwacji pod mikroskopem elektronowym). Dawka toksyczna u młodych psów rasy beagle wynosiła ponad 300 mg/kg mc., a dawka nie powodująca działania toksycznego 100 mg/kg mc.

Wpływ na płodność, reprodukcję i teratogenność

Badania wpływu na płodność i reprodukcję wykazały, że dawka 150-160 mg/kg mc./dobę podawana samcom i samicom szczurów nie spowodowała działań niepożądanych na cykl rujowy, płodność, poród i żywotność potomstwa. Dwa badania teratogenności przeprowadzone na szczurach Wistar (*p.o.*) i Sprague-Dawley (*p.o.* i *i.v.*), jedno badanie na królikach w Nowej Zelandii i jedno badanie na makakach nie wykazały działania teratogennego klarytromycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5 cps
Hydroksypropyloceluloza L
Kroskarmeloza sodowa
Kwas alginowy
Kopolimer (1: 1) kwas metakrylowego i etylu akrylanu, dyspersja 30%
Makrogol 1500
Talk
Karbomer (Carbopol 974 P)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sacharoza
Aspartam (E951)
Guma ksantan
Sodu cytrynian
Sodu benzoosan (E211)
Tytanu dwutlenek (E171)
Aromat mięty pieprzowej 517
Aromat tutti frutti 051 880 AP 0551
Sodu chlorek

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: nie ma szczególnych zaleceń.

Przygotowana zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Prawie przezroczysta butelka HDPE z białym, nieprzezroczystym wieczkiem posiadającym zabezpieczenie przed dziećmi, z uszczelką zasysającą.

lub

Prawie przezroczysta butelka HDPE z zaznaczonym pierścieniem służącym do wypełnienia odpowiednią objętością z białym, nieprzezroczystym wieczkiem posiadającym zabezpieczenie przed dziećmi, z uszczelką zasysającą.

Prawie przezroczysta pipeta PP/HDPE służąca do dozowania, z oznacznikami dla wagi i objętości wypełnienia z wieczkiem LDPE ze złączką.

Przezroczysta polistyrenowa łyżeczka z podziałką z oznacznikami wypełnienia dla 2,5 ml i 5,0 ml.

Wielkość opakowania: 60 lub 100 ml. Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przygotowanie do stosowania:

Do butelki z granulatem należy dodać wymaganą objętość wody i następnie wstrząsnąć. Stężenie klarytromycyny w przygotowanej zawieszynie wynosi 125 mg na 5 ml.

W tabeli poniżej objętość wody wymagana przy każdym rodzaju opakowania:

Opakowanie	Objętość wody, którą należy dodać
Butelka 60 ml	34 ml
Butelka 100 ml	55 ml

Po połączeniu z wodą produkt tworzy białą lub białawą zawiesinę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

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

Pozwolenie nr 12405

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

20.09.2006r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ZATWIERDZA

20.09.2006r.