

2008 -06- 2 4

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KLABION 250 mg tabletki powlekane

KLABION 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka zawiera 250 mg lub 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki o owalnym kształcie, dwustronnie wypukłe, w kolorze żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Klarytromycyna wskazana jest w leczeniu lekkich i średnio ciężkich zakażeń:

- zapaleń gardła i migdałków wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*,
- ostrego zapalenia zatok wywołanego przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci, wywołanego przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli wywołanego przez: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*,
- niepowikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*,
- choroby wrzodowej dwunastnicy przebiegającej z zakażeniem *Helicobacter pylori* (w leczeniu skojarzonym z inhibitorami pompy protonowej i np. amoksycyliną),
- rozsianych zakażeń *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare* oraz w zapobieganiu uogólnionym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u pacjentów z obniżoną odpornością, a zwłaszcza zakażonych HIV.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Podczas doboru leku należy uwzględnić oficjalne, krajowe wytyczne dotyczące oporności bakterii oraz prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4. 2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawki dla **dorosłych** są ustalone w zależności od rodzaju i ciężkości zakażenia.

- Zapalenie gardła i migdałków: 250 mg dwa razy na dobę przez 10 dni.
- Ostre zapalenie zatok szczękowych: 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli spowodowanego przez:
S. pneumoniae lub *M. catarrhalis*: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni,
H. influenzae: 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.
- Zapalenie płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.
- Niepowikłane zakażenia skóry: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.
- Zakażenia wywołane przez kompleks *Mycobacterium avium* (leczenie i zapobieganie): 500 mg dwa razy na dobę.
- W eradykacji *H. pylori* klarytromycynę stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami, w jednym z kilku schematów terapeutycznych, podając 500 mg klarytromycyny co 12 godzin przez 14 do 28 dni. U pacjentów, u których terapia klarytromycyną nie przyniosła rezultatów, należy wykonać test wrażliwości i ewentualnie wdrożyć inne leczenie.

Dzieci w wieku powyżej 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci młodszych, gdyż dawkę oblicza się w przeliczeniu na masę ciała.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawki klarytromycyny w niewydolności wątroby. Jednak jeśli współistnieje ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezależnie od czynności wątroby, dawkę należy zmniejszyć o połowę lub wydłużyć przerwy między kolejnymi podaniami.

Sposób podawania

Klarytromycyna może być przyjmowana razem z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki można popić niewielką ilością wody lub mlekiem.

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, dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, 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 zachować szczególną ostrożność podając ten lek pacjentom z niewydolnością wątroby.

Należy 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 oporne 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, karbamazepina, cylostazol, cyklosporyna, dizopiramid, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, takrolimus, 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 klarytromycyny i (lub) erytromycyny 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, 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 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 przeciwwretrowirusowe. 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-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

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 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

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 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 żółtaczkii 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, pokrzywka, wykwyty skórne, reakcja anafilaktyczna, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Istnieją doniesienia o przemijających działaniach niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy takich, jak zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, niepokój, bezsenność i koszmary senne, szумы 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.

Informowano o toksycznym działaniu kolchicyzny, 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, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy

alaninowej (AlAT), istotne zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi oraz zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi. Do innych, rzadko występujących działań niepożądanych zaliczono duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej.

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 przypadku 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 półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, pochodną erytromycyny.

Działa przeciwbakteryjnie hamując syntezę białka, po przyłączeniu się do podjednostki 50S rybosomu komórki bakteryjnej.

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*.

bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*:

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*.

Skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez te bakterie nie jest jeszcze dostatecznie potwierdzona klinicznie.

Uwaga: Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wpływać na aktywność klarytromycyny. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

Metabolit leku 14-hydroksyklarytromycyna wykazuje znaczącą aktywność przeciwbakteryjną. Na większość bakterii działa tak samo lub 1-2 razy słabiej niż związek macierzysty. Na *Haemophilus influenzae* metabolit działa dwa razy silniej niż klarytromycyna.

Klarytromycyna i 14-hydroksyklarytromycyna *in vitro* i *in vivo* działają addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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. Ilość antybiotyku związanego z białkiem zmniejsza się do 41%, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml (znacznie większe od stężenia terapeutycznego). Prawdopodobnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone.

In vivo

Badania na zwierzętach wykazały, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego było kilkakrotnie większe 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.

Po doustnym podawaniu klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę stężenie leku i aktywnego metabolitu w stanie stacjonarnym (C_{max}) na: piątej dawki. Po piątej i siódmej dawce średnie wartości C_{max} dla klarytromycyny odpowiednio 2,7 i 2,9 µg/ml, a dla 14-hydroksyklarytromycyny wyno 0,83 µg/ml. Po dawce 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wyc hydroksyklarytromycyny 6,9-8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięci zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się.



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 klinicznie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. (U pacjentów z prawidłową barierą krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie klarytromycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło od 1 do 2% stężenia występującego w surowicy). Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilka razy większe niż w surowicy.

Stężenie (po podaniu 250 mg co 12 godz.)		
Rodzaj tkanki	Tkanka (µg/g)	Surowica (µg/ml)
Migdałek podniebienny	1,6	0,8
Płuca	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-hydroksyklarytromycyny 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 stałej eliminacji K 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 pacjenta.

*Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium**

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów z wirusem HIV, leczonych klarytromycyną podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne jak u zdrowych osób. Podawanie większych dawek klarytromycyny, w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powodowało, że stężenia klarytromycyny były o znacznie większe niż po typowym dawkowaniu. 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 większych 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 $\mu\text{g/h/ml}$. 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

Ogólna tolerancja klarytromycyny u noworodków i młodych zwierząt jest podobna jak u osobników dorosłych, natomiast u młodych zwierząt obserwowano większą wrażliwość układu krwiotwórczego na skutki ostrego przedawkowania antybiotyku (spadek liczby erytrocytów, leukocytów i płytek).

U wszystkich badanych gatunków zwierząt laboratoryjnych klarytromycyna była hepatotoksyczna w dawkach 2-krotnie większych (szczury i małpy) lub zbliżonych (psy) do maksymalnych dawek stosowanych u ludzi (w przeliczeniu na mg/m^2 pc.).

Nefrotoksyczność obserwowano po dawkach 7-krotnie (szczury), 3-krotnie (psy) i 8-krotnie (małpy) przekraczających maksymalne dawki dla ludzi.

Zmętnienie rogówki obserwowano u psów i małp po dawkach odpowiednio: 12- i 8-krotnie przekraczających dawki maksymalne dla ludzi.

Z wielu wykonanych dla klarytromycyny testów mutagenności *in vitro* jedynie test aberracji chromosomowych dał w jednym z powtórzeń słaby wynik dodatni. Wyniki testu Ames'a były negatywne także dla metabolitów klarytromycyny.

Badania na szczurach obu płci, którym podawano klarytromycynę w dawce 1,3-krotnie większej od maksymalnej dopuszczalnej dawki dla człowieka (w przeliczeniu na kg/m^2 pc.)

nie wykazały wpływu leku na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt. Nie zanotowano niepożądanych działań w postaci zmiany cyklu płciowego, zmian płodności, wpływu na poród i liczbę potomstwa. Badania wykazały jednak niekorzystny wpływ klarytromycyny na rozwój płodu (patrz punkt 4.6).

Klarytromycyna w dużych dawkach powodowała poronienia u małp (dawki 2,4-krotnie większe od maksymalnych zalecanych dla ludzi) i królików (po dawkach 17-krotnie przekraczających maksymalne dawki dla ludzi).

Długoterminowe badania karcinogenności na zwierzętach nie zostały dotychczas przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana (Starch 1500)
Powidon 30
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna

Otoczka:

Hypromeloza
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek
Tween 80
Kwas sorbowy
Aromat waniliowy
Lak żółcieni chinolinowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Tabletki Klabion przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze poniżej 30°C.

Chronić od światła i wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania jednostkowe zawierają 10 lub 14 tabletek (2 blistry z PVC/PVDC/AL po 5 lub 7 tabletek), w pudełkach tekturowych.

Do opakowania dołączona jest ulotka dla pacjenta.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Tabletki z blistrów wyjmuje się przez wypchnięcie przez folię aluminiową.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.

02-516 Warszawa

ul. Starościńska 5

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg: Nr 8909

500 mg: Nr 8910

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

21.08.2001

8.01.2005

7.07.2006

27.07.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 0 9