

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Klacid, 250 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 250 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: sacharoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

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

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania**Dzieci**

Zalecana dawka klarytromycyny w postaci zawiesiny wynosi 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (patrz tabela – DAWKOWANIE U DZIECI w zależności od masy ciała). Maksymalna dawka wynosi 500 mg dwa razy na dobę, z wyjątkiem zakażeń, które zostały wywołane przez mykobakterie.

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

DAWKOWANIE U DZIECI w zależności od masy ciała		
Masa ciała	Dawka klarytromycyny	Objętość zawiesiny
8-11 kg *	62,5 mg dwa razy na dobę	1,25 ml dwa razy na dobę
12-19 kg	125 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę
20-29 kg	187,5 mg dwa razy na dobę	3,75 ml dwa razy na dobę
30-40 kg	250 mg dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę
* Dzieciom o masie ciała mniejszej niż 8 kg należy podawać dawkę leku w przeliczeniu na masę ciała (7,5 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę).		

5 ml zawiesiny odmierzonej dozownikiem załączonym do opakowania leku zawiera 250 mg klarytromycyny.

Dawkowanie u dzieci z niewydolnością nerek

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

Dawkowanie u dzieci z zakażeniami wywołanymi przez Mycobacterium

U dzieci, w przypadku stwierdzenia rozsianych lub zlokalizowanych zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), zalecana dawka klarytromycyny wynosi od 7,5 do 15 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

Dorośli

Jeśli lek ten stosowany jest u osób dorosłych, zalecana dawka klarytromycyny wynosi 250 mg (5 ml zawiesiny) dwa razy na dobę.

W ciężkich zakażeniach dawkę klarytromycyny można zwiększyć do 500 mg (10 ml zawiesiny) dwa razy na dobę.

Sposób przygotowania zawiesiny – patrz punkt 6.6.

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).

Długotrwałe stosowanie może, jak w przypadku innych antybiotyków, spowodować rozwój niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea) obserwowano w związku ze stosowaniem prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego namnożenia *C. difficile*.

Rozpoznanie CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z biegunką występującą po leczeniu antybiotykami. Konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu, ponieważ o występowaniu CDAD informowano nawet po ponad dwóch miesiącach od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych.

U pacjentów leczonych klarytromycyną może wystąpić zaostrzenie miastonii.

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 klarytromycyny do obrotu obserwowano nasilenie działania toksycznego kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Działanie to obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5).

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

Lek zawiera 2,42 g sacharozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu Klacid w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych spowodowanych interakcjami między lekami

Cyzapryd, pimozyd

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w zapisie 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, związane niekiedy 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 tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2–3-krotne zwiększenie 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.

Ergotamina, dihydroergotamina

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano, że 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. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych leków na klarytromycynę

Wiadomo lub przypuszcza się, że wymienione poniżej leki wpływają na stężenie klarytromycyny we krwi. Dlatego może być konieczna odpowiednia modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Produkty silnie indukujące układ enzymatyczny cytochromu P-450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i wobec tego zmniejszać stężenie klarytromycyny w osoczu oraz zwiększać stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny [14-OH-klarytromycyny], metabolitu, który jest również mikrobiologicznie czynny. Ponieważ klarytromycyna i 14-OH-klarytromycyna w różny sposób działają na różne bakterie, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i produktów leczniczych indukujących enzymy cytochromu P-450.

Flukonazol

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i pola pod krzywą (AUC) o odpowiednio 33% i 18%. Jednoczesne podawanie flukonazolu nie wpłynęło istotnie na stężenia w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny. Nie jest konieczna modyfikacja dawki klarytromycyny.

Rytonawir

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 czynnego metabolitu - 14-OH-klarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie podawanej dawki w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli wynosi <30 ml/min, dawkę zmniejsza się o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 gram na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

Wpływ klarytromycyny na inne leki

Leki przeciwartymiczne

Informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dyzopiramidem. Podczas podawania klarytromycyny w skojarzeniu z tymi lekami należy kontrolować, czy w zapisie EKG odstęp QTc nie wydłużył się. Należy kontrolować stężenie tych leków, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A

Podawanie klarytromycyny, która jak wiadomo hamuje CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężeń leku, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami izoenzymu CYP3A, zwłaszcza jeśli substrat izoenzymu CYP3A ma wąski przedział terapeutyczny (np. karbamazepina) i (lub) jeśli jest w bardzo dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę należy rozważyć modyfikację dawki i gdy to możliwe, dokładnie monitorować stężenia w surowicy leków metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A.

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, sildenafil, symwastatyna, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA)

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, informowano, że klarytromycyna zwiększa stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. lowastatyna i symwastatyna). U pacjentów przyjmujących te leki w skojarzeniu rzadko obserwowano rabdomiolizę.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym. Klarytromycyna spowodowała zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (wartości C_{max} , AUC₀₋₂₄ i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 30%, 89% i

34%). Średnia dobową wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2, gdy omeprazol stosowano w monoterapii i 5,7, gdy omeprazol podawano w skojarzeniu z klarytromycyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano, że jednoczesne podawanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych. W okresie, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy dokładnie monitorować czas protrombinowy.

Sildenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem izoenzymu CYP3A, a izoenzym CYP3A może być hamowany przez podawaną jednocześnie klarytromycynę. Podawanie klarytromycyny w skojarzeniu z sildenafilem, tadalafilami i wardenafiliem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie narażenia na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

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.

Tolterodyna

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P-450 (CYP2D6). Jednak w części populacji, w której nie następuje ekspresja CYP2D6, stwierdzono, że metabolizm przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężeń tolterodyny w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów o ograniczonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano w skojarzeniu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolamu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny drogą doustną. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki.

Te same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych pochodnych benzodiazepiny metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku pochodnych benzodiazepiny, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobna.

Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu informowano o interakcjach leków i działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i zaburzenia świadomości). Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN.

Kolchicyna

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

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na Pgp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie Pgp przez klarytromycynę może doprowadzić do zwiększenia narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę stwierdzono również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksynę i klarytromycynę.

Zydowudyna

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarym. Ponieważ, jak się wydaje, klarytromycyna oddziałuje na wchłanianie jednocześnie podanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć podając każdy z tych leków w różnym czasie. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub didanozynę.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podawanie w skojarzeniu klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało dwukrotny wzrost narażenia na klarytromycynę i zmniejszenie narażenia na 14-OH-klarytromycynę o 70% oraz zwiększenie AUC atazanawiru o 28%. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi nasilonymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. W skojarzeniu z inhibitorami proteazy nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 gram na dobę.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami CYP3A, co prowadzi do wzajemnego oddziaływania między tymi lekami. Klarytromycyna może powodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu, a itrakonazol może powodować zwiększenie stężenia klarytromycyny w osoczu. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilenia lub wydłużenia działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami.

Podczas jednoczesnego podawania 12 zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) w stanie stacjonarnym wartości AUC i C_{max} sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsułek miękkich, mogą różnić się od interakcji podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Interakcje leków obserwowane podczas badań, w których stosowano wyłącznie sakwinawir mogą różnić się od interakcji występujących podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Gdy sakwinawir podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem, należy brać pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz powyżej - rytonawir).

Werapamil

U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano hipotonię, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.4) i karmienia piersią, dlatego lek można stosować w tym okresie jedynie po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

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

Profil bezpieczeństwa klarytromycyny w postaci zawiesiny jest podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów stosujących klarytromycynę w postaci tabletek 250 mg. W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów przyjmujących klarytromycynę w badaniach klinicznych. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (często $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabela 1
Działania niepożądane notowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, nudności, ból brzucha, dyspepsja, wymioty.
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Klarytromycyna jest dostępna w obrocie w kilku różnych postaciach farmaceutycznych. Tabela 2 zawiera zestawienie działań niepożądanych klarytromycyny we wszystkich postaciach farmaceutycznych, w tym w postaci zawiesiny. Ponieważ zgłoszenia tych działań niepożądanych pochodziły z populacji o nieustalonej wielkości i miały charakter spontaniczny, nie zawsze możliwe jest rzetelne oszacowanie częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na lek. Ocenia się, że narażenie pacjentów na klarytromycynę jest większe niż jeden miliard pacjentodni leczenia.

Tabela 2
Działania niepożądane notowane po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grzybica jamy ustnej.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, trombocytopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ¹	Hipoglikemia.
Zaburzenia psychiczne	Psychoza, omamy, zaburzenia orientacji, stany splątania, depersonalizacja, depresja, niepokój, bezsenna, senność, koszmary senne.
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, ośrodkowe zawroty głowy, brak smaku, brak węchu, zaburzenie smaku, węch spaczony lub omamy węchowe.
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota, obwodowe zawroty głowy, szumy uszne.
Zaburzenia serca ²	Komorowe zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> , wydłużenie odstępu QT,

	częstoskurcz komorowy.
Zaburzenia żołądka i jelit	Ostre zapalenie trzustki, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, przebarwienie języka, przebarwienie zębów.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ³	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne, żółtaczką cholestatyczną, żółtaczką wątrobowokomórkową, zaburzenia czynności wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pokrzywka, wysypka.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek.
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
¹ Rzadko stwierdzano hipoglikemię, która niekiedy występowała u pacjentów stosujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę. ² Jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, podczas stosowania klarytromycyny rzadko obserwowano wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy i komorowe zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> . ³ Bardzo rzadko informowano o niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu, co na ogół wiązano z ciężką chorobą podstawową i (lub) stosowanymi równocześnie lekami.	

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

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

Ograniczoną liczbę dzieci chorych na AIDS, zakażonych *Mycobacterium*, leczono klarytromycyną w postaci zawiesiny. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, oprócz objawów wynikających z przebiegu choroby, były: szumy uszne, głuchota, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka plamicowa, zapalenie trzustki oraz zwiększona aktywność amylazy. Wyniki badań laboratoryjnych u tych pacjentów analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe (tzn. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Na podstawie tego kryterium u jednego dziecka chorego na AIDS, otrzymującego do 15 mg/kg mc. klarytromycyny na dobę, stwierdzono znacznie zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny. W grupie pacjentów

otrzymujących klarytromycynę w dawce od 15 do 25 mg/kg mc./dobę odnotowano pojedyncze przypadki znacznie odbiegających od normy wartości parametrów biochemicznych, tj. aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenie azotu mocznikowego we krwi oraz istotne zmniejszenie liczby płytek krwi. U pacjentów otrzymujących największą dawkę klarytromycyny 25 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono takich zmian w wartościach parametrów laboratoryjnych.

4.9 Przedawkowanie

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

W razie przedawkowania należy natychmiast usunąć z przewodu pokarmowego 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, ang. minimum inhibitory concentration) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują działanie tego antybiotyku na istotne z klinicznego punktu widzenia drobnoustroje 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.

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

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

Inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae.

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 zwykle nie wpływa 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 czynnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-(OH)-klarytromycyna. Metabolit ten działa z tą samą mocą lub do 2-krotnie słabiej niż związek macierzysty na większość bakterii; jedynie na *H. influenzae* działa 2-krotnie silniej. Związek macierzysty i 14-(OH)-klarytromycyna 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 do 10-krotnie silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy, klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oporności

Nabyta oporność na makrolidy u *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* powstaje głównie za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* oraz *mef* lub *msr*). Wiązanie leku przeciwbakteryjnego z rybosomami uniemożliwia metylacja rybosomu przez enzym (*erm*). Ewentualnie mechanizm aktywnego transportu na zewnątrz komórki (*mef* lub *msr*) może przeszkadzać leкови przeciwbakteryjnemu w osiągnięciu celu, jakim jest rybosom, przez wypompowanie leku przeciwbakteryjnego z komórki. Nie zidentyfikowano mechanizmów nabytej oporności u *Moraxella* lub *Haemophilus spp.* Mechanizmy oporności na makrolidy są również skuteczne przeciw makrolidom z 14 i 15-węglowym pierścieniem laktonowym, takim jak erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna i azytromycyna. Mechanizmy oporności na penicylinę i oporności na makrolidy nie są ze sobą związane.

Należy zwrócić uwagę na oporność krzyżową rozwijającą się za pośrednictwem *erm* między makrolidami, takimi jak klarytromycyna, a linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

Stężenia graniczne

Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) określił następujące stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające drobnoustroje wrażliwe od opornych.

Stężenia graniczne – MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
Drobnoustrój	Wrażliwy (\leq)	Oporny ($>$)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$
<i>Haemophilus spp.</i>	1 $\mu\text{g/ml}$	32 $\mu\text{g/ml}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$

Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji *H. pylori*; minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ zostało określone przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI, ang. Clinical and Laboratory Standards Institute) jako stężenie graniczne wyznaczające lekowrażliwość.

Współczynniki występowania nabytej oporności wybranych gatunków mogą być różne w różnych regionach geograficznych oraz w różnych okresach czasu i wskazane jest uzyskanie informacji o oporności na danym terenie, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

In vitro

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

Osoby zdrowe

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

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

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

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

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

Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-(OH)-klarytromycyna 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 kilkakrotnie wyższe od stężenia w surowicy. Przykłady stężeń w tkance i surowicy przedstawiono 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

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

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

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie, w którym porównano bezpieczeństwo i profil farmakokinetyczny klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym osobom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym osobom. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku w osoczu były większe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych osób. Nie było jednak różnic między dwiema 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.

Pacjenci zakażeni drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium*

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i podostra

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

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

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

Sześciotygodniowe badania toksyczności przewlekłej przeprowadzono na młodych szczurach, którym podawano *per os* klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 50 i 150 mg/kg

mc./dobę. Nie padł żaden szczur. Jedynym objawem toksyczności u niektórych zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę był nasilony ślinotok, który występował 1-2 godziny po podaniu klarytromycyny w ostatnich 3 tygodniach narażenia. W grupie zwierząt otrzymujących klarytromycynę w dawce 150 mg/kg mc./dobę stwierdzono niższą masę ciała przez trzy pierwsze tygodnie podawania, obniżony średni poziom białka w surowicy i zwiększoną średnią względną masę wątroby w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie wykryto żadnych mikroskopowych ani makroskopowych zmian histopatologicznych. Dawka 150 mg/kg mc./dobę wywołała pierwsze objawy toksyczności u szczurów, za dawkę nietoksyczną uznano 50 mg/kg mc./dobę.

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

Badania płodności, rozrodczości i teratogenności

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

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

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

Mutagenność

W badaniach mutagenności (test Ames) nie wykazano działania mutagennego 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. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas poliakrylowy (Carbopol 974P)
Powidon K90
Hypromelozy ftalan (HP-55)
Olej rycynowy
Dwutlenek krzemu
Maltodekstryna
Sacharoza
Dwutlenek tytanu (E 171)
Guma ksantanowa
Substancja smakowo-zapachowa „Fruit Punch”
Potasu sorbinian
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Granulat – 24 miesiące
Zawiesina – 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce.
Zawiesinę należy zużyć w ciągu 14 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Butelka HDPE o poj. 50 ml + dozownik w postaci strzykawki w tekturowym pudełku.
Butelka HDPE o poj. 60 ml + dozownik w postaci strzykawki w tekturowym pudełku.
Butelka HDPE o poj. 100 ml + dozownik w postaci strzykawki w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Sposób przygotowania zawiesiny

Do granulatu znajdującego się w butelce należy dodać przegotowanej, ochłodzonej wody do linii zaznaczonej na etykiecie. Wstrząsnąć energicznie. W razie potrzeby uzupełnić wodą do linii zaznaczonej na etykiecie.

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

Prawidłowo przygotowana zawiesina może zawierać drobne, nierozpuszczone „grudki”, które przypominają kryształki cukru. Wynika to z właściwości leku i nie powinno budzić niepokoju.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott S.p.A., 04010 Campoverde di Aprilia, (Latina), Włochy

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

7806

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

29.07.1998

06.10.2003

08.08.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -05- 2 4

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

19