

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klacid, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka żółta, owalnego kształtu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna 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*.

U pacjentów zakażonych HIV (liczba limfocytów CD4  $\leq 100/\text{mm}^3$ ) klarytromycyna jest wskazana do zapobiegania rozsianym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC).

U pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy i potwierdzonym diagnostycznie zakażeniem *Helicobacter pylori* zaleca się leczenie klarytromycyną jednocześnie z preparatami hamującymi wydzielanie soku żołądkowego oraz innym antybiotykiem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich, ostre zapalenie ucha środkowego

*Dorośli.* W ciężkich zakażeniach 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). Leczenie trwa zwykle 5 do 14 dni, z wyjątkiem zapalenia płuc i zatok, kiedy to leczenie powinno trwać 6 do 14 dni.

*Dzieci w wieku powyżej 12 lat.* Dawkowanie jak u dorosłych.

*Pacjenci z niewydolnością nerek.* U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tzn. podawać 250 mg raz na dobę lub w ciężkich zakażeniach 250 mg dwa razy na dobę. Zaleca się wówczas stosowanie produktu zawierającego w 1 tabletkę 250 mg klarytromycyny. Nie należy podawać leku dłużej niż przez 14 dni.

#### Zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium*

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.

Leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u pacjentów z AIDS należy kontynuować dopóki obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

Należy kontynuować leczenie innych, niegruźliczych zakażeń drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium*.

#### Zapobieganie zakażeniom wywoływanych przez MAC

Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 500 mg dwa razy na dobę.

#### Zakażenia *Helicobacter pylori*

U pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* zalecany jest jeden z następujących sposobów leczenia:

- leczenie z zastosowaniem 3 leków:
  - klarytromycyna w dawce 500 mg 2 razy na dobę (co 12 godzin), lanzoprazol w dawce 30 mg 2 razy na dobę i 1 g amoksycyliny 2 razy na dobę przez 10 dnilub
- klarytromycyna w dawce 500 mg 2 razy na dobę z amoksycyliną w dawce 1 g dwa razy na dobę i 20 mg omeprazolu raz na dobę przez 7 do 10 dni.
- leczenie z zastosowaniem 2 leków:
  - klarytromycyna w dawce 500 mg 3 razy na dobę w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 40 mg na dobę przez 14 dni; podawanie omeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg na dobę należy kontynuować przez następne 14 dnilub
- klarytromycyna w dawce 500 mg 3 razy na dobę w skojarzeniu z lanzoprazolem w dawce 60 mg na dobę przez 14 dni; w celu całkowitego wyleczenia wrzodu może być konieczne dalsze podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego.

### **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 żółcień chinolinową (barwnik), która u osób wrażliwych może powodować reakcje alergiczne.

#### **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 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 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

#### **Wpływ klarytromycyny na inne leki**

##### Leki przeciwarytmiczne

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 w surowicy, 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, syldenafil, 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-hydrokso-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 rhabdmiolizę.

#### 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  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  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.

#### Syldenafil, 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 syldenafilem, tadalafilami i wardenafilem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie narażenia na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek syldenafilu, 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.

#### Kolchicina

Kolchicina 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 kolchicina 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).

#### Digoksyne

Uważa się, że digoksyne 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 stwierdzano również zwiększone stężenia digoksyne w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyne 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 stacjonarnym. 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 umiarkowanie

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 g 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 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**

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, bóle 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 tabletek powlekanych. Ponieważ zgłoszenia tych działań 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 <sup>1</sup>	Hipoglikemia.
Zaburzenia psychiczne	Psychoza, omamy, zaburzenia orientacji, stany splątania, depersonalizacja, depresja, niepokój, bezsenność, koszmary senne.
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, ośrodkowe zawroty głowy, brak smaku, brak węchu, zaburzenie smaku, węch spaczony lub omamy węchowce.
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota, obwodowe zawroty głowy, szумы uszne.
Zaburzenia serca <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zapalenie wątroby cholestatyczne, żółtaczka cholestatyczna, żółtaczka wątrobowokomórkowa, 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.
<sup>1</sup> Rzadko stwierdzano hipoglikemię, która niekiedy występowała u pacjentów stosujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę. <sup>2</sup> 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> . <sup>3</sup> 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.

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

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

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U 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* i *Mycoplasma pneumoniae*. Klarytromycyna działa bakteriobójczo na *Helicobacter pylori*, przy czym działanie to jest silniejsze w środowisku obojętnym niż w środowisku kwaśnym. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku 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.

Ponizej 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 równie skuteczne przeciw makrolidom z 14 i 15 węglowym pierścieniem laktamowym, takimi 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 dla 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

Właściwości farmakokinetyczne podawanej doustnie klarytromycyny oceniano w wielu badaniach, przeprowadzonych na wielu gatunkach zwierząt i u dorosłych ludzi. Badania te wykazały, że klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna wynosi około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku zwiększa biodostępność klarytromycyny średnio o 25%, co podczas stosowania w 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  $\mu\text{g/ml}$ . Zmniejszenie odsetka antybiotyku związanego z białkami do 41% obserwowano, gdy jego stężenie wynosiło 45,0  $\mu\text{g/ml}$ , co wskazuje, że przypuszczalnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone. Występuje to jednak tylko wtedy, gdy stężenie antybiotyku jest znacznie większe od stężenia terapeutycznego.

### *In vivo*

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

### Osoby zdrowe

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2-3 dniach. W stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynosi około 1  $\mu\text{g/ml}$ , a stężenie 14-(OH)-klarytromycyny 0,6  $\mu\text{g/ml}$ . Okresy półtrwania związku macierzystego i czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 3-4 godziny i 5-6 godzin. Doustne podawanie klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę powodowało, że maksymalne stężenie leku i

czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) osiągano po podaniu piątej dawki. Po podaniu piątej i siódmej dawki średnie wartości  $C_{max}$  klarytromycyny wynosiły odpowiednio 2,7 i 2,9  $\mu\text{g/ml}$ , a 14-(OH)-klarytromycyny 0,88 i 0,83  $\mu\text{g/ml}$ . Po podaniu dawki 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wynosił 4,5-4,8 godzin, a 14-hydroksymetabolitu 6,9-8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-(OH)-klarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się. Te nieliniowe zmiany parametrów farmakokinetycznych klarytromycyny w połączeniu z ograniczeniem tworzenia się produktów 14-hydroksylacji i N-demetylacji wskazują, że nieliniowy przebieg metabolizmu leku jest wyraźniejszy po podaniu dużych dawek.

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

#### Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-(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 tkankach 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

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *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. Wartość  $K_{elim}$  i wydalanie z moczem były zmniejszone. Różnica między tymi parametrami korelowała ze stopniem niewydolności nerek, tzn. im cięższa niewydolność nerek, tym bardziej istotna różnica (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Przeprowadzono badania, których celem było porównanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym mężczyznom i kobietom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym mężczyznom. W grupie osób w

podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu w osoczu były większe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych osób. Nie było jednak różnic między obydwoma grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku.

#### *Zakażenia wywołane przez Mycobacterium avium*

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), leczonych klarytromycyną podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie większych dawek, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powoduje, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogą być o wiele większe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących 1 g i 2 g klarytromycyny na dobę w dwóch dawkach podzielonych, wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2-4  $\mu\text{g/ml}$  oraz 5-10  $\mu\text{g/ml}$ . Okres półtrwania był dłuższy niż u zdrowych osób, którym podawano zwykle stosowane dawki. Zwiększenie stężenia antybiotyku w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania, po podaniu 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Wartość  $T_{max}$  i okres półtrwania wynosiły odpowiednio 2,1 godziny i 5,3 godziny.

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

W stanie stacjonarnym, 6 godzin po podaniu, stężenie klarytromycyny w błonie śluzowej żołądka było około 25-krotnie większe 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-krotnie większe w przypadku podawania klarytromycyny z omeprazolem, niż w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Badania toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej*

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

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

U naczelnych narażonych na dawki 100 mg/kg mc./dobę przez 14 dni lub 35 mg/kg mc./dobę przez jeden miesiąc nie obserwowano działań niepożądanych, które można by przypisać działaniu klarytromycyny. Działań niepożądanych nie obserwowano również u szczurów narażonych na dawkę 75 mg/kg mc./dobę przez jeden miesiąc, 35 mg/kg mc./dobę przez 3 miesiące lub 8 mg/kg mc./dobę przez sześć miesięcy. Psy były bardziej wrażliwe na klarytromycynę i tolerowały dawkę 50 mg/kg

mc./24 h przez 14 dni, 10 mg/kg mc./dobę przez 1 i 3 miesiące oraz 4 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy; w tym czasie nie wystąpiły u nich objawy niepożądane.

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

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

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

#### *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 małąpach 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 małąp 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 małąpach, 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 szczurach samcach 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.

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

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemu dwutlenek  
Powidon (K29-32)  
Kwas stearynowy  
Magnezu stearynian  
Talk

Skład otoczki:

Hypromeloza  
Sorbitolu monooleinian  
Glikol propylenowy  
Tytanu dwutlenek  
Wanilina  
Żółcień chinolinowa – (E 104) (lak glinowy)  
Hydroksypropyloceluloza  
Kwas sorbowy

Substancje nablyszczające:

Hypromeloza  
Glikol propylenowy  
Kwas sorbowy  
Wanilina

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w suchym miejscu. Chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika**

14 szt.  
20 szt.  
42 szt.  
Blistry z folii PCV/PVDC, w tekturowym pudełku.

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

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

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

7194  
R/7194

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

24.06.1997  
05.07.2002  
28.05.2007  
04.06.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2010