

2008-05-16

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TACLAR 250 mg tabletki powlekane

TACLAR 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Taclar 250 mg: tabletki okrągłe, barwy białej lub prawie białej.

Taclar 500 mg: tabletki owalne, barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat jest wskazany w leczeniu podanych niżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę.

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie migdałków i gardła, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne lub atypowe zapalenie płuc.
- Niepowikłane zakażenia skóry.
- Leczenie atypowych mikobakterioz wywoływanych przez kompleks *Mycobacterium avium intracellulare* u pacjentów z AIDS.
- Choroba wrzodowa dwunastnicy wywołana przez *Helicobacter pylori*, najczęściej w skojarzeniu z amoksycyliną i inhibitorem pompy protonowej (np. omeprazolem, lansoprazolem).

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia klarytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może

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

być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Taclar należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

Zwykle podaje się 250 mg dwa razy na dobę; w ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

W chorobie wrzodowej dwunastnicy wywoływanej przez *Helicobacter pylori* - w zależności od przyjętego schematu np.:

leczenie trójskładnikowe – klarytromycyna - 500 mg, amoksycylina - 1 g, lansoprazol – 30 mg (lub inny inhibitor pompy protonowej w odpowiedniej dawce); leki należy przyjmować jednocześnie, dwa razy na dobę, co 12 godzin, zwykle przez 14 dni.

Dzieci

Zwykle podaje się 15 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin. Czas leczenia od 5 do 10 dni.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę leku należy zmniejszyć do połowy i (lub) wydłużyć przerwę między kolejnymi podaniami antybiotyku np. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien przekraczać 14 dni.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby antybiotyk należy stosować z zachowaniem szczególnych środków ostrożności, regularnie kontrolując parametry czynności wątroby. Jeżeli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania. Zazwyczaj u

pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zachowaną prawidłową czynnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia. Lek stosuje się zwykle od 7 do 14 dni. Leczenie należy kontynuować jeszcze przez 2 kolejne dni po ustąpieniu objawów choroby. W przypadku zakażeń wywołanych przez wrażliwe paciorkowce β -hemolizujące leczenie powinno trwać przez co najmniej 10 dni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (np.: gorączki reumatycznej, zapalenia kłębuszków nerkowych).

W erydykacji *Helicobacter pylori* klarytromycynę stosuje się zwykle od 7 do 14 dni.

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

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Lek można stosować niezależnie od posiłków. Pokarm może nieznacznie opóźnić wchłanianie klarytromycyny i jej przemianę do 14-hydroksyklarytromycyny. Nie ma to jednak wpływu na jej biodostępność.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klarytromycynę lub którykolwiek ze składników preparatu oraz inne antybiotyki z grupy makrolidów.

Ciężka niewydolność wątroby.

Przeciwwskazane jest również jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ergotamina i dihydroergotamina (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Jeśli w związku z podawaniem klarytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby podczas stosowania klarytromycyny należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).
- Długotrwałe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych podczas leczenia klarytromycyną, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. W zależności od nasilenia objawów (od łagodnego do zagrażającego życiu) należy zastosować odpowiednie leczenie. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie antybiotyku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe (tzw. oporność krzyżowa).
- W czasie leczenia klarytromycyną istnieje ryzyko rozwoju oporności pałeczki *Helicobacter pylori* na lek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z cytochromem P-450

- Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P-450 (CYP3A). Ma to istotny wpływ na metabolizm innych leków, metabolizowanych również przez CYP3A, stosowanych jednocześnie z klarytromycyną i może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy. Następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, 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.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymś z wyżej wymienionych leków może wymagać zmiany jego dawkowania.

Teofilina. U pacjentów leczonych jednocześnie klarytromycyną i teofiliną obserwowano wzrost stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Poniżej wymieniono obserwowane interakcje preparatów erytromycyny i (lub) klarytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A.

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

Informowano o rzadkich przypadkach rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA, np. lowastatyny lub symwastatyny.

Warfaryna. Klarytromycyna podawana pacjentom stosującym warfarynę nasila jej działanie. U pacjentów tych zaleca się częste oznaczanie czasu protrombinowego.

Cyzapryd, pimozyd. U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w obrazie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia 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, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie tabletek klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3 krotny wzrost stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Chinidyna, dizopiramid. Informowano o zaburzeniach typu *torsade de pointes* w następstwie podawania klarytromycyny z chinidyną lub dizopiramidem. Dlatego podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami z klarytromycyną należy kontrolować ich stężenie w surowicy krwi.

Ergotamina, dihydroergotamina. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (tabletki) obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. W przypadku podawania obu leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

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

Toksyczne działanie kolchicyny, po jednoczesnym podaniu klarytromycyny i kolchicyny, obserwowano zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Działanie takie obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów informowano o zgonach.

Środki antykoncepcyjne. Klarytromycyna nie wpływa na działanie środków antykoncepcyjnych.

Leki przeciwcukrzycowe. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę leczonych klarytromycyną należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Leki ototoksyczne. Klarytromycyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami działającymi ototoksycznie, szczególnie z antybiotykami aminoglikozydowymi. Jeśli w czasie leczenia klarytromycyną wystąpią szумы uszne i pogorszenie sluchu, należy zalecić wykonanie audiogramu i jeżeli jest to konieczne odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania.

Leki przeciwtretowirusowe. Jednoczesne podawanie doustne klarytromycyny i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dideoksyinozynę. Ponieważ klarytromycyna u dorosłych pacjentów prawdopodobnie wpływa na wchłanianie doustnie podawanej zydowudyny, interakcja ta jest mało prawdopodobna, kiedy klarytromycyna podawana jest dożylnie.

Rytonawir. Badania farmakokinetyczne wykazały, że równoczesne podawanie rytonawiru i klarytromycyny hamuje metabolizmu klarytromycyny. Zahamowaniu ulega również tworzenie aktywnego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie wymaga to zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest zmniejszenie dawki klarytromycyny w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli jest poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

4.6 Cięża lub laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Klarytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Klarytromycyna przenika do mleka matki, dlatego gdy konieczne jest podawanie klarytromycyny kobietom karmiącym piersią, najbezpieczniej jest odstawić niemowlę od piersi na czas leczenia.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu produktu leczniczego można sklasyfikować jako:

bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10000$).

- **Badania diagnostyczne:** **często:** zwiększenie azotu mocznikowego (BUN); **niezbyt często:** wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zaburzenia testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej); **bardzo rzadko:** hipoglikemia, zwłaszcza u pacjentów stosujących jednocześnie z klarytromycyną preparaty przeciwcukrzycowe lub insulinę.
- **Zaburzenia serca:** **bardzo rzadko:** wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsade de pointes*.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** **niezbyt często:** zmniejszenie liczby krwinek białych, trombocytopenia.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** **często:** ból głowy, zaburzenia węchu; **bardzo rzadko:** zawroty głowy, parestezje, drgawki.
- **Zaburzenia ucha i błędnika:** **rzadko:** szumy uszne; **bardzo rzadko:** przemijająca utrata słuchu.
- **Zaburzenia żołądka i jelit:** **często:** nudności, wymioty, biegunka, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, przemijające przebarwienie języka, zaburzenia smaku (metaliczny lub gorzki smak w ustach); **bardzo rzadko:** zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** **bardzo rzadko:** śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek.
- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** **niezbyt często:** bóle stawów, bóle mięśni.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** **często:** grzybica jamy ustnej.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie klarytromycyny może powodować wzrost niewrażliwych drobnoustrojów.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** często: zmiany zapalne w miejscu wkłucia, tkliwość, zapalenie żył i ból.
- **Reakcje nadwrażliwości:**
Zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: pokrzywka; **bardzo rzadko:** zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień.
W przypadku wystąpienia którejs z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.
- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zwykle przemijające i ustępujące całkowicie po zakończeniu leczenia, zapalenie wątroby z żółtaczką zastoinową lub bez; **bardzo rzadko:** niewydolność wątroby w pojedynczych przypadkach prowadząca do zgonu opisywano zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub otrzymujących inne preparaty działające hepatotoksycznie.
- **Zaburzenia psychiczne:** **bardzo rzadko:** niepokój, bezsenność, omamy, psychozy, dezorientacja, depersonalizacja, koszmary senne, splątanie.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania klarytromycyny pojawiają się nasilone zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego lub inne opisane w punkcie 4.8. W przypadku przedawkowania należy odstawić antybiotyk i zastosować leczenie objawowe i wspomagające. W celu usunięcia niewchłoniętej klarytromycyny należy wykonać płukanie żołądka. Jeśli konieczne należy monitorować podstawowe czynności życiowe. Opisano jeden przypadek pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, u którego po przyjęciu 8 g klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

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

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 na szczepy wyizolowane od pacjentów.

Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Helicobacter pylori*. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek nie powodujących fermentacji laktozy.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

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

tlenowe bakterie Gram-ujemne

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

inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),

mykobakterie:

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wywierać wpływu na aktywność klarytromycyny.

Uwaga. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*,

beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*,

beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus,

inne bakterie

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Mikrobiologicznie aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna, która wykazuje tę samą lub 2 razy słabszą aktywność niż związek macierzysty w stosunku do większości bakterii, z wyjątkiem *H. influenzae*, na którą działa 2 razy silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2 do 10 razy silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna jest trwała w kwaśnym środowisku żołądka. Po podaniu doustnym szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, biodostępność wynosi około 50%. Pokarm w żołądku nie wpływa w istotny sposób na parametry farmakokinetyczne antybiotyku.

Klarytromycyna ulega biotransformacji w wątrobie z udziałem enzymów mikrosomalnych, w tym cytochromu P-450. W wyniku oksydacyjnej demetylacji i hydroksylacji w pozycji 14. pierścienia laktonowego powstaje aktywny mikrobiologicznie metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna [(R) epimer]. W wyniku N-demetylacji i hydrolizy kladynozy powstają nieaktywne metabolity.

Po doustnym podaniu antybiotyku w dawce 250 mg lub 500 mg, klarytromycyna i 14-hydroksymetabolit osiągają maksymalne stężenia w surowicy po 3 godzinach. Stężenia te po podaniu w dawce 250 mg wynoszą odpowiednio 0,62 – 0,84 mg/l i 0,4 – 0,7 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – odpowiednio 1,77 – 1,89 mg/l i 0,67 – 0,8 mg/l. W badaniach porównawczych po podaniu doustnym 200 mg erytromycyny i 200 mg klarytromycyny maksymalne stężenia obu antybiotyków występowały w tym samym czasie (po 2 godzinach), natomiast wartość C_{max} w przypadku klarytromycyny była 3-krotnie wyższa od wartości C_{max} erytromycyny.

Stan stacjonarny stężenia leku we krwi po podaniu 250 mg lub 500 mg klarytromycyny występował po 5 dawkach (w schemacie dawkowania 2 razy na dobę); stężenia klarytromycyny i jej czynnego metabolitu w surowicy po podaniu w dawce 250 mg wynosiły odpowiednio - około 1 mg/l i około 0,6 mg/l, a po podaniu w dawce 500 mg – wynosiły odpowiednio 2,4 – 3,5 mg/l i 0,7 – 0,8 mg/l.

Okres półtrwania klarytromycyny mieści się w granicach od 3 do 4 godzin, a 14-hydroksyklarytromycyny wynosi około 6 godzin. Okres półtrwania klarytromycyny jest dłuższy od okresu półtrwania innych antybiotyków makrolidowych, co umożliwia stosowanie leku tylko 2 razy na dobę.

Z białkami osocza antybiotyk wiąże się w około 42 -70%.

Klirens nerkowy klarytromycyny wynosi 203,0 ml/min, zaś całkowity - 1116,8 ml/min. Niski stopień jonizacji i wysoka lipofilność klarytromycyny zapewnia jej bardzo dobre przenikanie do tkanek. Antybiotyk przenika do wszystkich tkanek i narządów (z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego), osiągając w nich znacznie wyższe stężenie

niż w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza płuc, migdałków i leukocytów wielojądrowych. Stężenie klarytromycyny w tkance płucnej, migdałkach, błonie śluzowej nosa, skórze jest 2 do 6 razy wyższe od stężenia antybiotyku w surowicy, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się w tkance płucnej. 14-hydroksymetabolit również osiąga w poszczególnych tkankach i narządach wyższe stężenie niż w surowicy, chociaż jest ono nieco niższe niż stężenie osiągnięte przez związek macierzysty.

Klarytromycyna jest czynnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dzięki czemu działa ona na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

Lek jest wydalany w 37% przez nerki i w 60% z żółcią.

U osób z zaburzoną czynnością nerek po podaniu doustnym klarytromycyny obserwuje się wzrost wartości parametrów kinetycznych takich jak: maksymalne i minimalne stężenie w surowicy, biologiczny okres półtrwania, AUC, ogólne stężenie leku w osoczu. Wielkość tych zmian koreluje ze stopniem niewydolności nerek, co stwarza konieczność zmniejszenia dawki lub wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi podaniami antybiotyku u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby obserwuje się w osoczu zmniejszenie stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, co powoduje, że znacznie większa ilość leku macierzystego jest wydalana przez nerki. Dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie zaleca się zmiany dawkowania leku, należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia.

Antybiotyk nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy i dializy otrzewnowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą klarytromycyny scharakteryzowano przez określenie LD₅₀ dla myszy i szczurów. Dawka ta była dużo większa od przeciętnie stosowanych dawek leku i wynosiła 5 g/kg masy ciała.

W kolejnych badaniach na zwierzętach wykazano, że toksyczność przewlekła zależała od dawki, czasu podawania leku i gatunku zwierząt. Klarytromycyna najsilniej działała na psy i w nieco mniejszym stopniu na szczury. Głównymi objawami klinicznymi było osłabienie, brak apetytu, ślinotok, wymioty, odwodnienie, nadmierna pobudliwość ruchowa. U wszystkich zwierząt najbardziej wrażliwym narządem na działanie klarytromycyny podawanej w dawkach toksycznych była wątroba. Hepatotoksyczność określano testami wątrobowymi. Po odstawieniu leku wyniki testów wątrobowych były

najczęściej prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych. Inne narządy, t.j. żołądek, grasica i inne elementy układu limfatycznego oraz nerki w mniejszym stopniu reagowały na lek.

Teratogeny wpływ klarytromycyny badano u myszy, szczurów, królików i małp. Jedynie u kilku szczurów (6%) stwierdzono nieprawidłowości w układzie krążenia, które są prawdopodobnie związane ze spontaniczną ekspresją genów. Ponadto u 3 myszy obserwowano rozszczep podniebienia. Utratę płodu stwierdzono tylko u małp otrzymujących lek w dawkach toksycznych.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana przeżelowana

Poliwidon

Celuloza mikrokrystaliczna ph102

Kroskarmeloza sodu

Magnezu stearynian

Substancje pomocnicze w powłoce

Hypromeloza

Glikol polietylenowy 6 000

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

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

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Blistry z folii PVC oranżowej i folii aluminiowej.

Tabletki powlekane 250 mg: blister zawierający 14 tabletek powlekanych pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

Tabletki powlekane 500 mg: 2 blistry po 7 tabletek powlekanych (14 sztuk) pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie ma specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2

03-176 Warszawa

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

Taclar 250 mg 8981

Taclar 500 mg 10234

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

Taclar 250 mg 27.09.2002 / 16.05.2006 / 28.05.2007

Taclar 500 mg 15.03.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 09

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

Nota prawna

Polfa Tarchomin S.A. dokłada wszelkich starań, aby umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje były ścisłe i poprawne. Pomimo tego Polfa Tarchomin S.A. nie może zagwarantować, że informacje umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego są w każdym momencie kompletne oraz aktualne.

Jakiegokolwiek wykorzystywanie lub stosowanie preparatów, leków i środków Polfy Tarchomin S.A., zwłaszcza wydawanych na receptę, a także wszelkich innych informacji zawartych w tym serwisie, odbywać się może jedynie po wcześniejszej konsultacji z lekarzem i zapoznaniu się z informacją dołączoną do każdego sprzedawanego preparatu lub leku. Polfa Tarchomin S.A. nie ponosi odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji pobranych z niniejszego serwisu.

Środki farmaceutyczne Polfy Tarchomin S.A. są dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie odpowiednich przepisów prawa oraz decyzji organów administracyjnych.

Prawa autorskie do Charakterystyki Produktu Leczniczego przysługują Polfie Tarchomin S.A. Jakiegokolwiek drukowanie, kopiowanie i inne rodzaje wykorzystania mogą odbywać się jedynie i wyłącznie w celach niekomercyjnych, w zakresie użytku własnego. Inne wykorzystania mogą następować wyłącznie za pisemną zgodą Polfy Tarchomin S.A.

Nazwy handlowe umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stanowią zarejestrowane znaki towarowe i jakiegokolwiek ich wykorzystywanie odbywać się może jedynie za zgodą ich właścicieli.