

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

TACLAR 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*) w postaci laktobionianu klarytromycyny.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizat w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości, po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań powstaje bezbarwny, klarowny roztwór.

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

Preparat jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę, w których konieczne jest pozajelitowe podawanie antybiotyku. Są to:

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie zatok, zapalenie gardła.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne i atypowe zapalenie płuc.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.

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

Produkt leczniczy Taclar jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w postaci wlewu dożylnego.

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

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 1 g na dobę, w dwóch dawkach podzielonych po 500 mg.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania u dzieci.

Bezpieczeństwo stosowania oraz wielkość dawki klarytromycyny we wlewie dożylnym nie zostały odpowiednio udokumentowane u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę.

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

Czas leczenia

W zależności od ciężkości zakażenia podawanie klarytromycyny we wlewie dożylnym powinno być ograniczone od 2 do 5 dni. Możliwie jak najszybciej, po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia pacjenta, należy rozpocząć podawanie preparatu w postaci doustnej.

Sposób podawania

Klarytromycynę należy podawać w postaci wlewu dożylnego, w roztworze o stężeniu 2 mg/ml, przez co najmniej 60 minut.

Sposób przygotowania roztworu do infuzji, patrz punkt 6.6.

Preparatu nie należy podawać w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus), we wstrzyknięciach domięśniowych ani podskórnice.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klarytromycynę lub 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).

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, syldenafil, 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 rhabdmiolizy 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. Należy zatem kontrolować stężenie tych leków w surowicy, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

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

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna. U pacjentów, którym podawano jednocześnie digoksynę i klarytromycynę (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 szumy uszne i pogorszenie słuchu, należy zalecić wykonanie audiogramu i jeżeli jest to konieczne odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania.

Leki przeciwretrowirusowe. Jednoczesne podawanie doustne (w postaci tabletek) 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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

- **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 zazwyczaj równocześnie z zaburzeniami smaku; **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; **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 którejś 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 podanej dożylnie należy przerwać podawanie leku, wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe i w razie konieczności monitorować podstawowe czynności życiowe. Objawy po przedawkowaniu klarytromycyny podawanej dożylnie nie są dokładnie znane. W przypadku przedawkowania klarytromycyny podawanej doustnie mogą pojawić się objawy ze strony

przewodu pokarmowego. W tych przypadkach należy natychmiast usunąć niewchłonięty jeszcze antybiotyk (np. płukanie żołądka) i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. 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.

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

Metabolizm klarytromycyny zachodzi głównie w wątrobie z udziałem systemu monooksygenaz zależnych od cytochromu P-450. W wyniku oksydatywnej demetylacji i hydroksylacji w pozycji 14 pierścienia laktonowego powstaje aktywny metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna.

Klarytromycyna podana w postaci wlewu dożylnego osiąga we krwi stężenia terapeutyczne o wartościach przekraczających najmniejsze stężenia hamujące (MIC) dla zakażających drobnoustrojów. Stan stacjonarny jest uzyskiwany po około 3 dniach stosowania klarytromycyny we wlewie dożylnym.

Okres półtrwania klarytromycyny wynosi około 3,5 do 5 godzin, zaś dla 14-hydroksyklarytromycyny około 7 godzin.

Parametry farmakokinetyczne klarytromycyny i 14-hydroksyklarytromycyny nie mają liniowej zależności, nie zależą od wielkości dawki.

Po podaniu 500 mg antybiotyku we wlewie dożylnym trwającym 60 minut, około 33% klarytromycyny i około 11% 14-hydroksyklarytromycyny jest wydalone w ciągu 24 godzin z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W dwóch różnych doświadczeniach przeprowadzonych na myszach wyznaczono dawkę LD₅₀ klarytromycyny po podaniu dożylnym. Wynosiła ona 184 mg/kg mc. i 227 mg/kg mc. i była kilka razy większa niż wyznaczona u szczurów (64 mg/kg mc.) oraz mniejsza od LD₅₀ po podaniu klarytromycyny innymi drogami. Objawy toksyczności obserwowane

u obu gatunków zwierząt to zmniejszona aktywność, ataksja, ruchy mimowolne, drżenia mięśniowe, duszność i drgawki.

Miejscowe działanie drażniące

Badano potencjalne działanie drażniące klarytromycyny podawanej dożylnie na żyłę brzezną ucha królika. Wykazano, że podawanie pojedynczych dawek o bardzo dużych stężeniach (7,5 - 30 mg/ml) powodowało niewielkie działanie drażniące.

Toksyczność podostrej

Badania toksyczności podostrej klarytromycyny po podaniu dożylnym prowadzono przez okres 1 miesiąca na szczurach, które otrzymywały dawki 15, 50 lub 160 mg/kg mc./dobę oraz na małpach, u których stosowano dawkę 5, 15 lub 40 mg/kg mc./dobę. Największe dawki stosowane w badaniu ustalającym zakres dawkowania u szczurów (zakres dawkowania od 20 do 640 mg/kg mc./dobę) i u małp (zakres dawkowania od 5 do 80 mg/kg mc./dobę) wykazywały działanie toksyczne na wątrobę, układ żółciowy i nerki. Działanie toksyczne na te same narządy stwierdzono również w badaniach, w których klarytromycynę podawano drogą doustną.

Z powodu silnego podrażnienia żyły w trwających miesiąc badaniach prowadzonych na szczurach i małpach, którym podawano odpowiednio 160 mg/kg mc./dobę i 40 mg/kg mc./dobę, nie było możliwe podanie dawek na tyle wysokich, by wystąpiło wyraźne działanie toksyczne na narząd docelowy.

Dawki nie powodujące działania toksycznego u szczurów i małp, ustalone w trwających miesiąc badaniach toksyczności podostrej, wynosiły odpowiednio 50 mg/kg mc./dobę i 15 mg/kg mc./dobę. Podawanie większych dawek powodowało podrażnienie żyły.

Działanie embriotoksyczne

Badania na ciężarnych samicach szczurów, królików i małp wykazały, że pomimo istotnego działania toksycznego na matki, objawiającego się podrażnieniem żył, zmniejszeniem przyjmowania pokarmu i zmniejszeniem przyrostu masy ciała, nie stwierdzono działania embriotoksycznego i teratogennego klarytromycyny podawanej dożylnie.

Działanie mutagenne

W badaniach mutagenności (test Amesa) 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

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak dotychczas klinicznie udokumentowanych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej z innymi roztworami do podawania dożylnego.

Do roztworu klarytromycyny nie należy dodawać leków ani substancji chemicznych, jeśli nie sprawdzono wcześniej ich wpływu na właściwości fizykochemiczne roztworu do wlewu.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Fiolki z bezbarwnego szkła, zaopatrzone w gumowy korek liofilizacyjny i kapsel aluminiowy.

1 lub 10 fiolek pakowane są wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

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

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

Przygotowanie roztworu

Roztwór podstawowy

Do fiolki zawierającej 500 mg klarytromycyny wstrzyknąć 10 ml wody oczyszczonej.

Wstrząsnąć aż do rozpuszczenia.

1 ml roztworu podstawowego zawiera 50 mg klarytromycyny.

Roztwór do infuzji dożylniej

Roztwór podstawowy rozcieńczyć do 250 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu.

1 ml otrzymanego roztworu do wlewu dożylnego zawiera 2 mg klarytromycyny.

Roztwory do wlewu dożylnego zachowują trwałość przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu. Roztwór podstawowy i roztwór do infuzji zachowuje trwałość przez 48 godzin w temperaturze 5°C i przez 24 godzin w temperaturze 25°C. Jednak ze względów mikrobiologicznych roztwory laktobionianu klarytromycyny - podstawowy i do infuzji - nie powinny być przechowywane dłużej niż 24 godziny w temperaturze 5°C.

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

10319

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

26.03.2004

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

up**14'05'08ost