

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU

Klarmin 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na klarytromycynę, w tym:

- zakażenia górnych dróg oddechowych, zatok i ucha środkowego wywołane przez: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i atypowe zapalenie płuc wywołane przez *Chlamydia pneumoniae* lub *Mycoplasma pneumoniae*;
- zakażenia skóry, tkanki podskórnej i tkanek miękkich: róża, liszajec zakaźny, czyraczność, zapalenie mieszków włosowych, zakażenia ran wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*;
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*. Zlokalizowane zakażenia wywołane przez *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*.

Klarytromycynę stosuje się również:

- u pacjentów zakażonych HIV (liczba limfocytów $CD4 \leq 100/mm^3$) w celu zapobiegania rozsiałym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC);
- u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy i potwierdzonym diagnostycznie zakażeniem *Helicobacter pylori* (jednocześnie z preparatami hamującymi wydzielanie soku żołądkowego oraz innym antybiotykiem).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zakażenia dróg układu oddechowego, skóry i tkanek miękkich

Dorośli - w ciężkich zakażeniach zwykle stosuje się 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). Leczenie trwa zazwyczaj od 5 do 14 dni (z wyjątkiem zapalenia płuc i zatok, kiedy to zwykle trwa od 6 do 14 dni).

U pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/minutę, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę (tzn. do dawki 250 mg jeden raz na dobę, a w ciężkich zakażeniach do 250 mg dwa razy na dobę). Zaleca się wówczas stosowanie preparatu zawierającego 250 mg klarytromycyny w tabletkach. Leczenie u tych pacjentów nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Dzieci w wieku powyżej 12 lat - dawkowanie jak u pacjentów dorosłych.

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium*

Dawkowanie zalecane dla osób dorosłych wynosi 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin).

U pacjentów z AIDS leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) powinno być prowadzone tak długo, jak długo obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować u tych pacjentów jednocześnie z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

Zapobieganie zakażeniom wywoływanych przez MAC

Dawkowanie zalecane dla osób dorosłych wynosi 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin).

Zakażenia *Helicobacter pylori*

W zakażeniach *H. pylori* stosuje się jeden z następujących schematów leczenia:

Leczenie z zastosowaniem 3 leków

- klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), lanzoprazol (30 mg 2 razy na dobę), amoksycylina (1 g 2 razy na dobę) przez 10 dni, lub
- klarytromycyna (500 mg 2 razy na dobę), omeprazol (20 mg 1 raz na dobę), amoksycylina (1 g 2 razy na dobę) przez 7 do 10 dni.

Leczenie z zastosowaniem 2 leków

- klarytromycyna (500 mg 3 razy na dobę) w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) przez 14 dni, a następnie sam omeprazol (20 lub 40 mg na dobę) przez kolejne 14 dni, lub
- klarytromycyna (500 mg 3 razy na dobę) w skojarzeniu z lanzoprazolem (60 mg na dobę) przez 14 dni; w celu uzyskania całkowitego wyleczenia wrzodu może być konieczne dalsze podawania leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klarytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu.

Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie klarytromycyny z każdym z następujących leków: astemizolem, cyzaprydem, pimozydem, terfenadyną (patrz: „4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym również antybiotyków makrolidowych, dojdź może do wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Jest ono powodowane przez toksyny nadmiernie namnażającego się w jelitach *Clostridium difficile* i może mieć przebieg od lekkiego do ciężkiego, zagrażającego życiu. W lekkich przypadkach wystarczy odstawić antybiotyk, natomiast w ciężkich należy podać doustnie metronidazol lub wankomycynę. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę, ani też innych środków działających zapierająco.

Klarytromycyna metabolizowana jest głównie w wątrobie, a wydalana przede wszystkim przez nerki, dlatego stosując preparat u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) umiarkowaną albo ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu (patrz: „4.6. Ciąża i laktacja”).

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

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Klarytromycyna metabolizowana jest w wątrobie z udziałem izoenzymu 3A cytochromu P-450 (CYP3A) i dlatego wówczas, gdy stosowana jest jednocześnie z innymi lekami metabolizowanymi z udziałem tego układu enzymatycznego, takimi jak alkaloidy sporyszu, alprazolam, astemizol, chinidyna, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, doustne leki przeciwzakrzepowe (w tym warfaryna), karbamazepina, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, pimozyd, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna, może zwiększać ich stężenie w surowicy krwi.

Podobny rodzaj interakcji, choć z udziałem innych izoenzymów, zachodzi w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

W badaniach klinicznych, w trakcie stosowania tych leków jednocześnie z klarytromycyną, obserwowano niewielkie, jednak istotne statystycznie zwiększenie stężenia teofiliny i karbamazepiny w surowicy krwi.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd, w wyniku zwiększenia stężenia drugiego z tych leków w surowicy krwi, dojść może do pojawienia się zmian w zapisie EKG - wydłużenia odstępu QT i (lub) zaburzeń rytmu serca (częstoskurczu komorowego, migotania komór, częstoskurczu typu *torsade de pointes*). Podobne zaburzenia mogą również wystąpić u pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz: „4.3. Przeciwwskazania”).

W rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę oraz lowastatynę lub symwastatynę dochodziło do rabdomiolizy.

Antybiotyki makrolidowe mogą wpływać na metabolizm terfenadyny i powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy krwi, co z kolei w sporadycznych przypadkach może spowodować wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym oraz wystąpienie zaburzeń rytmu serca - częstoskurczu komorowego, migotania komór, częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz: „4.3. Przeciwwskazania”). W badaniu przeprowadzonym u 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2 do 3 krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w

surowicy krwi oraz wydłużenie odstępu QT. Podobne skutki obserwowano w trakcie jednoczesnego podawania astemizolu z innymi antybiotykami makrolidowymi.

Częstoskurcz typu *torsade de pointes* obserwowano również u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę oraz chinidynę lub dizopiramid. W przypadku, gdy leki te stosowane są jednocześnie z klarytromycyną należy kontrolować ich stężenia w surowicy krwi.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę i klarytromycynę obserwowano zwiększenie stężenia pierwszego z tych leków w surowicy krwi, dlatego też stosując je równocześnie należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV powodować może zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. U dzieci zakażonych HIV przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dwudeoksyinozynę podobna interakcja nie występuje.

W badaniach farmakokinetycznych zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie klarytromycyny oraz rytonawiru powoduje hamowanie metabolizmu klarytromycyny. Dochodzi do zwiększenia wartości AUC, C_{max} oraz C_{min} klarytromycyny oraz do zahamowania wytwarzania jej aktywnego metabolitu (14-hydroksyklarytromycyny).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie stwarza to konieczności zmiany dawkowania, jednak u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawki podawanej klarytromycyny o 50% (jeśli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 60 ml/minutę) lub o 75% (jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/minutę). W trakcie jednoczesnego stosowania z rytonawirem klarytromycyny nie należy podawać w dawce większej niż 1 g na dobę.

4.6. Ciąża i laktacja

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią.

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Klarytromycyna przenika do mleka matki, dlatego należy zachować ostrożność stosując ją u kobiet karmiących piersią.

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

Nie badano.

4.8. Działania niepożądane

U pacjentów przyjmujących klarytromycynę doustnie obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia trawienia, bóle brzucha, biegunkę). Występowały również bóle głowy, zaburzenia smaku oraz przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W rzadkich przypadkach obserwowano rzekomoblioniaste zapalenie jelit (patrz: „4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

W sporadycznych przypadkach występowały zaburzenia czynności wątroby - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie miększu wątroby i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z objawami żółtaczki lub bez. Mogą one przybierać ciężką postać, jednak zazwyczaj są przemijające. W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących klarytromycynę obserwowano niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu, jednak wiązano to z ciężką chorobą podstawową oraz lekami przyjmowanymi jednocześnie.

Inne działania niepożądane, jakie obserwowano po doustnym podawaniu klarytromycyny, to:

- reakcje alergiczne: od lekkich reakcji skórnych (np. pokrzywka) po ciężkie (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka), obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne;
- przemijające objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy o różnym nasileniu, niepokój, bezsenność i koszmary senne, szumy uszne, stan splątania, zaburzenia orientacji, omamy, psychozy i depersonalizacja), przy czym związek przyczynowy tych objawów ze stosowaniem klarytromycyny nie został dowiedziony;
- przemijająca utrata słuchu (ustępuje ona zazwyczaj po odstawieniu leku);
- zaburzenia węchu i zaburzenia smaku (często występują one razem);
- bóle mięśni lub stawów;
- zapalenie języka, przebarwienie języka, zapalenie i grzybica jamy ustnej, przebarwienie zębów (które zazwyczaj ustępuje po oczyszczeniu zębów przez stomatologa);
- hipoglikemia (pojawia się rzadko, zwykle u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę);
- leukopenia, trombocytopenia (występują w pojedynczych przypadkach);

- zaburzenia pracy serca - wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, częstoskurczu typu *torsade de pointes* (występują bardzo rzadko);
- zapalenie trzustki, drgawki, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (wszystkie te objawy występują bardzo rzadko).

U pacjentów z upośledzeniem odporności (w tym z AIDS - zespołem nabytego upośledzenia odporności) leczonych klarytromycyną przez długi okres i w dużych dawkach z powodu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* często trudno jest odróżnić objawy zakażenia HIV lub chorób współistniejących w przebiegu tego zakażenia od ewentualnych działań niepożądanych wywołanych przez lek.

U dorosłych pacjentów przyjmujących klarytromycynę w dawce 1 g na dobę najczęściej występowały następujące działania niepożądane: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka skórna, bębnica, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT) w surowicy krwi. W rzadkich przypadkach obserwowano u nich: duszność, bezsenność, suchość w jamie ustnej.

4.9. Przedawkowanie

Po przedawkowaniu klarytromycyny wystąpić mogą objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową w wywiadzie, po doustnym przyjęciu 8 g klarytromycyny obserwowano zaburzenia psychiczne, zachowania paranoidalne, hipokaliemię i hipoksemię.

Postępowanie po przedawkowaniu obejmuje usuwanie nie wchłoniętego leku z przewodu pokarmowego (płukanie żołądka) oraz leczenie objawowe. Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J01FA09

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A, należąca do grupy antybiotyków makrolidowych. Jej działanie polega na przyłączaniu się do podjednostki 50 S

rybosomów komórek wrażliwych bakterii i hamowaniu w ten sposób zależnej od RNA syntezy bakteryjnego białka.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego klarytromycyny jest szerokie i obejmuje wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) klarytromycyny jest około dwukrotnie mniejsze niż erytromycyny, a w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że jej działanie jest od 2 do 10 razy silniejsze niż erytromycyny.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę zarówno w warunkach *in vitro* jak 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*;
- mykobakterie: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium* (MAC);
- bakterie mikroaerofilne: *Helicobacter pylori**;
- inne drobnoustroje: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

*Działanie bakteriobójcze klarytromycyny wobec *Helicobacter pylori* jest silniejsze w środowisku obojętnym, niż w środowisku kwaśnym.

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* udowodniono, że istnieje cały szereg innych drobnoustrojów wrażliwych na klarytromycynę, jednak nie przeprowadzono odpowiednich badań mogących określić znaczenie kliniczne tej wrażliwości.

Do drobnoustrojów tych należą:

- tlenowe bakterie Gram-dodatnie: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus* grupa C, F, G;
- tlenowe bakterie Gram-ujemne: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*;
- beztlenowe bakterie Gram-dodatnie: *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*;
- beztlenowe bakterie Gram-ujemne: *Bacterioides melaninogenicus*;
- inne bakterie: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Aktywnym mikrobiologicznie metabolitem klarytromycyny jest 14-hydroksyklarytromycyna.

Wartość MIC tego metabolitu jest w przypadku większości wrażliwych bakterii taka sama do

dwukrotnie większa niż wartość MIC związku macierzystego. Jedynie w przypadku *Haemophilus influenzae* 14-hydroksyklarytromycyna działa dwukrotnie silniej niż sam związek macierzysty.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym klarytromycyna szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jej dostępność biologiczna wynosi około 50%. Obecność pokarmu opóźnia wchłanianie klarytromycyny, jednak nie ma wpływu na ilość leku, która ulega wchłonięciu. Po podaniu doustnym dawki 250 mg maksymalne stężenia klarytromycyny w osoczu krwi występuje po 2 – 3 godzinach. Maksymalne stężenie klarytromycyny wynosi 1-2 µg/ml, a 14-hydroksyklarytromycyny w stanie równowagi wynosi 0,6 µg/ml.

Farmakokinetyka leku ma charakter nieliniowy, jednak stan równowagi osiągany jest już po pierwszych 2 do 3 dniach zażywania.

Lek wiąże się z białkami osocza w około 70%.

Klarytromycyna ulega dystrybucji do wielu różnych tkanek i płynów ustrojowych (brak danych na temat przenikania leku do płynu mózgowo-rdzeniowego). Wysokie stężenia, przekraczające te, jakie występują w osoczu, osiąga w śluzówce nosa, migdałkach i płucach.

Metabolizm i eliminacja

Klarytromycyna metabolizowana jest w wątrobie poprzez demetylację, hydroksylację i hydrolizę do ośmiu metabolitów. Jeden z nich (14-hydroksyklarytromycyna) działa przeciwbakteryjnie podobnie jak klarytromycyna.

Okres półtrwania klarytromycyny podawanej w dawce 250 mg co 12 godzin wynosi od 3 do 4 godzin (jej głównego metabolitu - 14-hydroksyklarytromycyny – od 5 do 6 godzin).

Po doustnym podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg 2 razy na dobę około 15 – 20% leku wydalane jest z moczem w formie niezmienionej (po podaniu w dawce 500 mg 2 razy na dobę ilość ta rośnie do około 36%). Około 10 – 15% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci 14-hydroksyklarytromycyny. Pozostała część leku wydalana jest głównie z kałem (około 5 – 10% dawki wydalane jest tą drogą w formie związku macierzystego).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach średnia dawka śmiertelna przekraczała 5 g/kg mc., czyli maksymalną dawkę możliwą do podania doustnie. Toksyczność po zastosowaniu dawek wielokrotnych zależy od wielkości dawki, długości trwania leczenia oraz od gatunku zwierzęcia (np. psy są bardziej wrażliwe niż naczelne czy szczury). Główne objawy działania toksycznego, jakie obserwowano w trakcie badań obejmowały: wymioty, osłabienie, zmniejszone spożycie pokarmu, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinotok, odwodnienie oraz nadmierną aktywność. U wszystkich gatunków zwierząt narządem najbardziej narażonym na uszkodzenie po podaniu toksycznych dawek klarytromycyny była wątroba. Wczesnym objawem działania hepatotoksycznego było zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, γ -glutamylotransferazy oraz dehydrogenazy mleczanowej w surowicy krwi, przy czym odstawienie leku zwykle powodowało powrót tych parametrów do normy.

Inne narządy, które rzadziej uszkodzane były w wyniku działania toksycznego klarytromycyny to żołądek, grasica i inne tkanki układu limfatycznego oraz nerki. Podczas podawania dawek zbliżonych do dawek terapeutycznych tylko u psów wystąpiło zaczerwienienie spojówek oraz łzawienie. U niektórych psów i małych w trakcie podawania bardzo dużych dawek klarytromycyny (400 mg/kg mc./dobę) obserwowano obrzęk i (lub) zmętnienie rogówki.

Kancerogenność i mutagenność

W licznych przeprowadzonych testach klarytromycyna nie wykazała działania mutagennego. Tylko jeden spośród dwóch przeprowadzonych testów aberracji chromosomalnych dał wynik słabo dodatni (drugi dał wynik ujemny).

Test Ames, przeprowadzony na metabolitach klarytromycyny, również dał wynik ujemny.

Wpływ na płodność

Badania przeprowadzone na szczura (samcach i samicach), którym podawano klarytromycynę w dawce 160 mg/kg mc. na dobę (po dawkach tych lek osiągał w osoczu krwi tych zwierząt stężenia odpowiadające dwukrotności stężeń, jakie osiąga u ludzi podczas stosowania zalecanych dawek) nie wykazały, by klarytromycyna wpływała na płodność, przebieg porodu oraz liczbę i żywotność potomstwa.

Teratogenność

W badaniach przeprowadzonych na szczurach szczepu Wistar (podawanie doustne) i Sprague-Dawley (podawanie doustnie i dożylnie), na białych królikach nowozelandzkich oraz na małpach z rodziny makakowatych nie stwierdzono, by klarytromycyna działała teratogenicznie. Natomiast w jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach szczepu Sprague-Dawley stwierdzono niewielkie (o 6%), statystycznie nieistotne zwiększenie częstotliwości występowania wad wrodzonych układu krążenia. W kolejnych dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach, którym podawano klarytromycynę w dawkach przekraczających 70-krotnie maksymalną dawkę dobową zalecaną dla ludzi (tj. dawkę 1000 mg na dobę) uzyskano różne współczynniki częstości występowania rozszczepu podniebienia (od 3 do 30%). Anomalia ta spowodowana była jednak toksycznym działaniem klarytromycyny, a nie działaniem teratogenicznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna, poliwidon (E1201), talk (E553b), kwas stearynowy (E570), magnezu stearynian (E470b); otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żółcień chinolinowa lak (E104), lecytyna sojowa (E322), guma ksantan (E415).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Klarmin 500 mg pakuje się w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Al. W pudełku tekturowym z nadrukiem umieszcza się 14 (2 blistry po 7 sztuk) tabletek powlekanych wraz z ulotką informacyjną.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2,

35-959 Rzeszów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10301

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

26.03.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-07-31
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15