

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg klarytromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane 250 mg są jasnożółte o owalnym kształcie, dwuwypukłe, z wytłoczonym napisem "C1" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Klarytromycyna jest wskazana do stosowania u młodzieży powyżej 12 r.ż. oraz u dorosłych.

Produkt leczniczy Klabax wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

Zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zapalenie płuc.

Zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok oraz zapalenie gardła.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego.

Klarytromycyna jest odpowiednia w przypadku leczenia początkowego pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego oraz wykazano jej działanie *in vitro* przeciw pospolitym i atypowym drobnoustrojom chorobotwórczym występującym w obrębie układu oddechowego, jak wymieniono w punkcie dotyczącym mikrobiologii.

W celu eradykacji zakażenia *H. pylori* u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy stosuje się w skojarzeniu z odpowiednimi schematami stosowania leków przeciwbakteryjnych oraz z lekami obniżającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawka klarytromycyny zależy od stanu klinicznego pacjenta i powinna zostać określona przez lekarza.

Dorośli i młodzież:

Zazwyczaj stosowana dawka to 250 mg dwa razy na dobę.

Młodzież powyżej 12 r.ż.: dawkowanie tak jak u dorosłych.

W ciężkich zakażeniach dawka może być zwiększona do 500 mg dwa razy na dobę.

Dzieci:

Klarytromycyny w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat o masie ciała poniżej 30 kg.

Przeprowadzono badania kliniczne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej, dlatego też u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny (Klabax, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).
Podawanie klarytromycyny w postaci dożylniej nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 12 r.ż.

W zakażeniach mykobakteryjnych:

Zalecana dawka początkowa to 500 mg dwa razy na dobę. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 3 do 4 tygodni, dawka może być zwiększona do 1000 mg dwa razy na dobę.

Eradykacja zakażenia H. pylori u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy przykładowo:

Dorośli:

Klarytromycyna w leczeniu trójskładnikowym podawana jest w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Należy wziąć pod uwagę aktualne zalecenia w przypadku eradykacji zakażenia H. pylori.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Dawkowanie jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Dostosowanie dawkowania zwykle nie jest konieczne z wyjątkiem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Jeżeli dostosowanie dawkowania jest konieczne, dobową dawkę należy zmniejszyć o połowę, 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.

Sposób podawania

Klabax może być podawany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju bakterii i stanu klinicznego pacjenta
W każdym przypadku czas trwania leczenia powinien być określony przez lekarza.

- Zazwyczaj czas trwania leczenia wynosi 6 do 14 dni.
Leczenie powinno być kontynuowane przynajmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- W przypadku zakażeń wywołanych przez Streptococcus pyogenes czas trwania leczenia powinien wynosić co najmniej 10 dni, aby zapobiec powikłaniom takim jak gorączka reumatyczna i zapalenie kłębuszkowe nerek.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Klabax nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na klarytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

- Nie należy jednocześnie stosować klarytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu, gdyż może to prowadzić do wystąpienia objawów toksyczności sporyszu (patrz punkt 4.5).
- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących substancji czynnych: astemizol, cyzapryd, pimozyd i terfenadyna, ponieważ może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz arytmie sercowe, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).
- Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z hipokaliemią (wydłużenie odstępu QT).
- Klarytromycyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), lowastatyną, symwastatyną lub atorwastatyną, z uwagi na ryzyko wystąpienia rabdomiolizy. Leczenie którymkolwiek z tych środków należy przerwać w trakcie stosowania klarytromycyny (patrz punkt 4.5).

- Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów cierpiących na ciężką niewydolność wątroby w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek.
- Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów cierpiących na ciężką niewydolność wątroby w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek, wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QT lub arytmie komorową, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobietom w ciąży bez dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka, w szczególności w pierwszych trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.6).

- Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klarytromycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
- Tak jak w przypadku innych antybiotyków, w razie zaburzenia czynności nerek, dawkę produktu Klabax należy odpowiednio zmniejszyć, w zależności od stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zaburzenia czynności nerek.
- Zanotowano przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli cierpieć na choroby wątroby przed rozpoczęciem leczenia lub mogli przyjmować inne produkty lecznicze mające toksyczne działanie na wątrobę. Pacjentów należy poinstruować, aby zaprzestali terapii i skontaktowali się z lekarzem, jeżeli wystąpią u nich objawy choroby wątroby, w tym jądłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub wrażliwy żołądek.
- Leczenie klarytromycyną w kierunku zakażenia *H. pylori* może zostać skierowane przeciwko drobnoustrojom opornym na lek.
- Długotrwałe stosowanie klarytromycyny, podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, może doprowadzić do kolonizacji ze zwiększoną liczbą bakterii i grzybów niewrażliwych na lek. W przypadku stwierdzenia nadkażenia należy wprowadzić odpowiednie leczenie.
- U pacjentów, u których występuje nadwrażliwość lub wrażliwość krzyżowa na antybiotyki makrolidowe, klindamycynę i linkomycynę może również występować nadwrażliwość lub wrażliwość krzyżowa na produkt leczniczy Klabax. Dlatego też należy zachować ostrożność przepisując tym pacjentom klarytromycynę.
- Odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w przypadku stosowania prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, a jego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile-associated diarrhea*) odnotowano po przyjęciu prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnego do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Leczenie środkami przeciwbakteryjnymi zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. CDAD należy wziąć pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest zebranie starannego wywiadu, ponieważ występowanie CDAD odnotowano po ponad dwóch miesiącach po podawaniu środków przeciwbakteryjnych. Dlatego też należy rozważyć zaprzestanie stosowania klarytromycyny bez względu na wskazanie, w jakim została podana. Należy przeprowadzić badanie w kierunku obecności drobnoustrojów oraz wprowadzić odpowiednie leczenie. Należy unikać stosowania leków hamujących perystaltykę.
- Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, w szczególności z aminoglikozydami. Badanie funkcji przedsionkowych i słuchowych należy przeprowadzać w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia.
- Z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT, klarytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, arytmia komorową w wywiadzie, ciężką niewydolnością serca, niewyrównaną hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią, bradykardią (< 50 uderzeń na minutę) lub w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT. Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.5).

- W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, należy natychmiast odstawić leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wprowadzić odpowiednią terapię.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom leczonym induktorem CYP3A4 z uwagi na możliwość wystąpienia stężenia klarytromycyny niższego niż stężenie terapeutyczne (patrz punkt 4.5).
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA: jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, odnotowano przypadki zwiększania przez klarytromycynę stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie odnotowano rzadkie przypadki występowania rabdomiolizy. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii. Rzadkie przypadki rabdomiolizy odnotowano również u pacjentów przyjmujących atorwastatynę lub rozuwastatynę jednocześnie z klarytromycyną. Podając jednocześnie z klarytromycyną, atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych możliwych dawkach. Należy rozważyć dostosowanie dawki statyny lub zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyna lub prawastatyna).
- Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina: jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii. Przy jednoczesnym zastosowaniu niektórych leków przeciwcukrzycowych, w tym nateglinidu, pioglitazonu, repaglinidu i rozyglitazonu może dojść do zahamowania enzymu CYP3A przez klarytromycynę, co może spowodować hipoglikemię. Zaleca się staranne kontrolowanie glukozy.
- Doustne środki przeciwzakrzepowe: istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i znaczącego wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *International Normalized Ratio*) i wydłużenia czasu protrombinowego, gdy klarytromycyna jest podawana w skojarzeniu z warfaryną (patrz punkt 4.5). Należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe.
- Tak jak w przypadku innych makrolidów, klarytromycyna może spowodować zaostrzenie lub nasilenie objawów miastenii, dlatego też powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z miastenią (patrz punkty 4.5 i 4.8).
- W rejonach o wysokim współczynniku występowania oporności na erytromycynę A szczególnie ważne jest wzięcie pod uwagę rozwoju modelu wrażliwości na klarytromycynę.
- Z uwagi na pojawiającą się oporność *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, klarytromycyna nie jest pierwszym wyborem w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc, klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.
- Klarytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła. Jest jedynie wymagana, w szczególności w zakażeniu paciorkowcami, w nadwrażliwości na penicylinę lub gdy penicylina jest przeciwwskazana z innych przyczyn.
- Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w większości przypadków są wywołane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, oba z nich mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest, aby przeprowadzić badanie wrażliwości. Gdy nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergią), lekami pierwszego wyboru mogą być inne antybiotyki, w tym klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe mają znaczenie jedynie w niektórych zakażeniach skóry i tkanki podskórnej, w tym w zakażeniach wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum* (łupież rumieniowy), trądzik pospolity i róża oraz w sytuacjach, gdy nie można zastosować leczenia penicyliną.
- Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki toksyczności kolchicyny stosowanej w skojarzeniu z klarytromycyną, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, przy czym niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z niewydolnością nerek. U

niektórych z tych pacjentów odnotowano zgon (patrz punkt 4.5). W razie konieczności jednoczesnego stosowania kolchicyny i klarytromycyny, pacjentów należy kontrolować w kierunku objawów klinicznych toksyczności kolchicyny.

- Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, w tym triazolamu i midazolamu (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Stosowanie następujących leków jest surowo zabronione z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich interakcji:

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd odnotowano podwyższone stężenia cyzaprydu. Może to prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz arytmii sercowych, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz zaburzeń typu *torsade de pointes*. Podobne skutki obserwowano u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.3).

Odnotowano, że makrolidy wpływają na metabolizm terfenadyny prowadząc do wzrostu stężenia terfenadyny, co w rzadkich przypadkach wiązało się z występowaniem arytmii sercowych, w tym wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego oraz zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W jednym badaniu u 14 zdrowych ochotników skojarzone stosowanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało dwa do trzech razy większe stężenie w surowicy kwasowego metabolitu terfenadyny i wydłużenie odstępu QT, co nie wywołało klinicznie wykrywalnych skutków. Podobny wpływ obserwowano przy jednoczesnym stosowaniu astemizolu i innych makrolidów.

Ergotamina/dihydroergotamina

Badania przeprowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu wykazują, że skojarzone stosowanie klarytromycyny z ergotaminą lub dihydroergotaminą wiązało się z występowaniem ostrej toksyczności sporyszu charakteryzującej się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze będące induktorami enzymu CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, produkty lecznicze zawierające dziurawiec) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować, że stężenie klarytromycyny będzie poniżej stężenia terapeutycznego i doprowadzić do zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto, konieczne może być kontrolowanie stężenia induktora CYP3A w osoczu, ponieważ może ono być zwiększone z powodu hamującego wpływu klarytromycyny na CYP3A (patrz również odpowiednie informacje o produkcie, dotyczące podawanego induktora CYP3A4). Jednoczesne stosowanie ryfabutyiny i klarytromycyny spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie stężenia w surowicy, a w efekcie zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Stwierdzono lub podejrzewa się, że poniższe leki mają wpływ na stężenia klarytromycyny w krwiobiegu; konieczne może być dostosowanie dawki lub rozważenie zmiany leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory metabolizmu cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny tym samym zmniejszając stężenie klarytromycyny w osoczu, jednocześnie zwiększając stężenie 14-OH-klarytromycyny, metabolitu, który jest również czynny mikrobiologicznie. Ponieważ aktywność klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różna w stosunku do różnych bakterii, zamierzony skutek terapeutyczny mógłby zostać zaburzony w trakcie jednoczesnego podawania klarytromycyny i induktorów enzymu.

Flukonazol

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę oraz produktu Klabax w dawce 500 mg na dobę 21 zdrowym ochotnikom prowadziło do zwiększenia średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i pola pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Stężenia czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny w stanie stacjonarnym nie uległy znaczącej zmianie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki klarytromycyny.

Rytonawir

Badanie farmakokinetyczne wykazało, że jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg co osiem godzin i produktu Klabax 500 mg co 12 godzin prowadziło do znaczącego zahamowania metabolizmu klarytromycyny. Przy jednoczesnym stosowaniu rytonawiru C_{max} klarytromycyny wzrosło o 31%, C_{min} wzrosło o 182% a AUC wzrosło o 77%. Tworzenie czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny było prawie całkowicie zahamowane. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy jednak rozważyć zastosowanie następującej zmiany dawkowania: u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%, U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%. Dawek klarytromycyny przekraczających 1g/dobę nie należy podawać w skojarzeniu z rytonawirem.

Podobne dostosowanie dawki należy wziąć pod uwagę u pacjentów z obniżoną czynnością nerek, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi inhibitorami proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz sekcja poniżej, „Dwukierunkowe interakcje leków”).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A

Jednoczesne podawanie klarytromycyny, o której wiadomo, że hamuje CYP3A, z lekiem metabolizowanym głównie przez CYP3A może wiązać się ze zwiększeniem stężenia leku, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne jak i występowanie działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku skojarzonego. Klarytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami enzymu CYP3A, w szczególności jeżeli substrat CYP3A charakteryzuje się wąskim marginesem bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest w dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

Należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki oraz gdy jest to możliwe, u pacjentów jednocześnie otrzymujących klarytromycynę, należy ściśle kontrolować stężenia w osoczu leków metabolizowanych głównie przez CYP3A.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki lub grupy leków są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwwrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sildenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Do leków wchodzących w interakcje w udziałem podobnych mechanizmów przy udziale innych izoenzymów układu cytochromu P450 zalicza się fenytoinę, teofilinę i walproinian.

Leki przeciwarytmiczne

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach zaburzeń typu *torsade de pointes* występujących przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i chinidyny lub dizopiramidu. W trakcie jednoczesnego podawania klarytromycyny i tych leków należy monitorować obraz EKG w kierunku wydłużenia odstępu QT. W trakcie leczenia klarytromycyną należy kontrolować stężenia w surowicy chinidyny i dizopiramidu.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym ochotnikom. Przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny stężenia omeprazolu w stanie stacjonarnym wzrosły (C_{max} , AUC_{0-24} , i $t_{1/2}$ wzrosły odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia wartość pH w żołądku w ciągu 24 godzin wynosiła 5,2 przy podawaniu samego omeprazolu i 5,7, gdy omeprazol podawany był w skojarzeniu z klarytromycyną.

Sildenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest co najmniej częściowo metabolizowany przez CYP3A, a CYP3A może być hamowany przez jednoczesne stosowanie klarytromycyny. Skojarzone podawanie klarytromycyny z sildenafilem, tadalafil lub wardenafalem może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na inhibitor fosfodiesterazy. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wykazują umiarkowany, ale znaczący klinicznie ($p < 0.05$) wzrost stężenia w krwiobiegu teofiliny lub karbamazepiny, gdy którykolwiek z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Tolterodyna

Metabolizm tolterodyny odbywa się głównie przy udziale izoformy 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak u części populacji pozbawionej CYP2D6, metabolizm odbywa się przy udziale CYP3A. U tej części populacji, zahamowanie CYP3A prowadzi do znacząco wyższego stężenia tolterodyny w surowicy. Konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w obecności inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, u populacji słabo metabolizującej CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam był podawany jednocześnie z klarytromycyną w tabletkach (**500 mg** dwa razy na dobę), AUC midazolamu wzrosło 2,7-krotnie po podaniu dożylnym midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego stosowania doustnych postaci midazolamu i klarytromycyny. W przypadku stosowania dożylnego midazolamu z klarytromycyną, należy dokładnie kontrolować pacjenta w celu dostosowania dawki. Należy zastosować te same środki ostrożności w stosunku do innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, w szczególności do triazolamu i alprazolamu. Istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji o znaczeniu klinicznym z klarytromycyną w przypadku innych benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolamu, odnotowano przypadki interakcji leków i wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie). Zaleca się kontrolowanie pacjenta w kierunku wzrostu nasilenia działania farmakologicznego na OUN.

Inne interakcje

Kolchicyna

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

Digoksyna

Digoksyna jest substratem dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna hamuje Pgp. Gdy klarytromycyna i digoksyna podawane są jednocześnie, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększonego narażenia na digoksynę. Wzrost stężenia digoksyny w

surowicy u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę obserwowano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U niektórych pacjentów stwierdzono kliniczne objawy pokrywające się z objawami toksyczności digoksyny, w tym potencjalnie śmiertelne arytmie. Stężenie digoksyny w surowicy należy kontrolować podczas jednoczesnego stosowania digoksyny z klarytromycyną.

Zydowudyna

Jednoczesne doustne stosowanie klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV może doprowadzić do zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Z uwagi na fakt, iż klarytromycyna ingeruje we wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w dużym stopniu uniknąć ustalając dawki w sposób, aby pomiędzy przyjmowaniem leków następowała 4-godzinna przerwa. Nie odnotowano takiej reakcji u pacjentów pediatrycznych zakażonych wirusem HIV, otrzymujących klarytromycynę w postaci zawiesiny z zydowudyną lub dideoksyinozyną. Prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji jest małe, gdy klarytromycyna jest podawana w postaci wlewu dożylnego.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia dotyczące interakcji inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami o których wiadomo, że nie są metabolizowane przez CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Zaleca się kontrolowanie stężeń tych leków w surowicy, jeżeli są podawane jednocześnie z klarytromycyną. Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia w surowicy.

Dwukierunkowe interakcje leków

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A, i istnieją dowody na dwukierunkowe interakcje tych leków. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (400 mg raz na dobę) prowadziło do 2-krotnego wzrostu narażenia na klarytromycynę oraz 70% spadku narażenia na 14-OH-klarytromycynę, przy 28% wzroście AUC atazanawiru. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma potrzeby zmniejszenia dawki. U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min), dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiedniej postaci klarytromycyny. Dawek klarytromycyny przekraczających 1000 mg na dobę nie należy podawać w skojarzeniu z inhibitorami proteazy.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do dwukierunkowych interakcji między tymi lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu, jak i itrakonazol może zwiększać stężenie klarytromycyny w osoczu. Pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę należy ściśle obserwować w kierunku występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zwiększonego lub wydłużonego 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 konieczne dostosowanie dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsułek miękkich, mogą różnić się od interakcji podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Interakcje leków obserwowane podczas badań, w których stosowano wyłącznie sakwinawir mogą różnić się od interakcji występujących podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Gdy sakwinawir podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem, należy brać pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę.

Werapamil

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

4.6. Cięża lub laktacja

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią niemowląt. W oparciu o różne wyniki badań przeprowadzonych u myszy, szczurów, królików i małp, nie można wykluczyć negatywnego wpływu na rozwój embrionalny i zarodkowy. Dlatego też w czasie ciąży nie zaleca się stosowania klarytromycyny bez uprzedniego starannego rozważenia korzyści i ryzyka.

Laktacja

Obecność klarytromycyny stwierdzono w mleku karmiących zwierząt oraz w mleku ludzkim.

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

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, splątania oraz dezorientacji.

4.8. Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze i częste reakcje niepożądane związane z leczeniem klarytromycyną, zarówno u pacjentów dorosłych jak u dzieci, to ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty oraz zaburzenia smaku. Te reakcje niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie i pokrywają się z profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b punktu 4.8).

W badaniach klinicznych nie stwierdzono znaczącej różnicy pomiędzy częstością występowania tych reakcji niepożądanych ze strony układu pokarmowego pomiędzy pacjentami z wcześniejszym zakażeniem mykobakteryjnym lub bez wcześniejszego zakażenia mykobakteryjnego.

b) Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Działania niepożądane, które mogą być związane są ze stosowaniem klarytromycyny zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); i nieznana (działania niepożądane występujące po wprowadzeniu leku do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, gdy istniała możliwość oceny nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia			Zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza,	Rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy, róża,

pasożytnicze			nieżyt żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	łupież rumieniowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytemia ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			Reakcje rzekomoanafilaktyczne ¹ , nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Hipoglikemia ⁶
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk, nerwowość ³ , krzyki ³	Zaburzenia psychotyczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, nietypowe sny
Zaburzenia nerwowe		Zaburzenia smaku, ból głowy, wypaczenie smaku	Utrata przytomności ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy, senność ⁷ , drżenie	Drgawki, brak smaku, omamy węchowe, brak węchu
Zaburzenia ucha i błędniaka			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w EKG ⁸ , skurcze przedwczesne serca ¹ , kołatanie serca	Zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> ⁸ , częstoskurcz komorowy ⁸
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych ¹		Krwotok ⁹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płucny ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka ¹⁰ , wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, wzdęcia brzucha ⁴ , zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, odbijanie się, wzdęcie z oddawaniem wiatrów,	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienia języka, przebarwienia zębów

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy ⁴	Niewydolność wątroby ¹¹ , żółtaczką miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa ³	Zespół Stevensa-Johnsona ⁵ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , bóle mięśniowe ²	Rabdomioliza ^{2,12} , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ¹	Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu podania zastrzyku ¹	Ból w miejscu podania zastrzyku ¹ , stan zapalny w miejscu podania zastrzyku ¹	Złe samopoczucie ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowy stosunek albumin do globulin ¹ , zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi ⁴ , zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego ⁹ , wydłużenie czasu protrombinowego ⁹ , nieprawidłowe zabarwienie moczu

¹ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

² Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu

³ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej

⁴ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

^{5,8,10,11,12} Patrz punkt a)

^{6,7,9} Patrz punkt c)

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie żyły w miejscu podania zastrzyku, ból w miejscu podania zastrzyku, ból w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego oraz stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia są charakterystyczne dla klarytromycyny w postaci dożylniej.

W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu niewydolności wątroby ze skutkiem śmiertelnym, na ogół w związku z ciężkimi chorobami podstawowymi i (lub) jednocześnie stosowanymi lekami (patrz punkt 4.4).

Należy zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie biegunki, ponieważ występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD) odnotowano w związku z prawie wszystkimi środkami przeciwbakteryjnymi, w tym klarytromycyny, a nasilenie może się wahać od łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka, leczenie klarytromycyną należy natychmiast przerwać i niezwłocznie wprowadzić odpowiednią terapię (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, po zastosowaniu klarytromycyny obserwowano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego oraz zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy obserwowano po zastosowaniu niemal wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego też ważne jest, aby wziąć pod uwagę tę diagnozę u pacjentów, u których po podaniu środków przeciwbakteryjnych wystąpi biegunka (patrz punkt 4.4).

W niektórych doniesieniach o wystąpieniu rabdomiolizy klarytromycynę podawano w skojarzeniu ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Istnieją doniesienia o występowaniu po wprowadzeniu leku do obrotu toksyczności kolchicyny w połączeniu z klarytromycyną oraz kolchicyny, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku i (lub) pacjentów z niewydolnością nerek, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punktu 4.4 i 4.5). Odnotowano rzadkie przypadki hipoglikemii, niektóre z nich wystąpiły u pacjentów jednocześnie otrzymujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano interakcje między lekami oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie) przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolamu. Zaleca się obserwowanie pacjenta pod kątem zwiększonego wpływu farmakologicznego na OUN (patrz punkt 4.5).

Przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego krwotoku oraz znacznego zwiększenia wartości INR oraz wydłużenia czasu protrombinowego. W trakcie skojarzonego podawania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych należy często kontrolować wartość INR oraz czas protrombinowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Odnotowano rzadkie przypadki tabletek o przedłużonym uwalnianiu klarytromycyny w stolcu, z czego wiele wystąpiło u pacjentów z anatomicznymi (w tym ileostomia lub kolostomia) lub czynnościowymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, ze skróconym czasem pasażu żołądkowo-jelitowego. W wielu raportach, pozostałości tabletek pojawiły się w kontekście biegunki. Zaleca się, aby pacjenci, u których w stolcu pojawiają się pozostałości tabletek i u których nie wystąpiła poprawa stanu zmienili stosowaną postać klarytromycyny (na np. zawiesinę) lub antybiotyk.

Szczególna populacja: Działania niepożądane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt e).

d) Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny do stosowania u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego też dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny. Brak wystarczających danych, aby zalecać schemat dawkowania dla klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów poniżej 18 roku życia.

U dzieci należy się spodziewać, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

e) Inne szczególne populacje

Pacjenci z obniżoną odpornością

U pacjentów z AIDS oraz u innych pacjentów z obniżoną odpornością leczonych większymi dawkami klarytromycyny przez dłuższe okresy czasu w kierunku zakażeń mykobakteryjnych, często trudno było rozróżnić działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem klarytromycyny od tych wywołanych objawami ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, ang. *Human Immunodeficiency Virus*) lub innej współistniejącej choroby.

U dorosłych pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe wynoszące 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, wzrost aktywności w surowicy transaminazy kwasu szczawio-octowego (SGOT, ang. Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) i transaminazy kwasu pirogronowego w surowicy (SGPT, ang. Serum Glutamic Pyruvate Transaminase). Ponadto, rzadko występowała duszność, bezsenność i suchość błon śluzowych jamy ustnej. Częstość występowania była porównywalna u pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg, ale u pacjentów otrzymujących całkowitą dobową dawkę klarytromycyny wynoszącą 4000 mg, częstość występowania była około 3 do 4 razy wyższa.

U tych pacjentów z obniżoną odpornością, ocena badań laboratoryjnych dla określonych testów odbywała się na podstawie analizy tych wartości poza znacznie zaburzonym poziomem (tj. ekstremalnie wysoka lub niska granica). Na podstawie tych kryteriów, u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg lub 2000 mg klarytromycyny na dobę wystąpiły znacznie podwyższone poziomy SGOT i SGPT, oraz nietypowo niska liczba białych krwinek i płytek krwi. U niższego odsetka pacjentów w tych dwóch grupach dawkowania również wystąpiło zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Nieznacznie częstsze występowanie nietypowych wartości wszystkich parametrów, oprócz białych krwinek, odnotowano u pacjentów otrzymujących 4000 mg na dobę.

4.9. Przedawkowanie

Objawy zatrucia:

Jak donoszą raporty, zażycie dużej dawki klarytromycyny może doprowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Objawy przedawkowania w dużym stopniu mogą pokrywać się z profilem reakcji niepożądanych. Opisano pacjenta z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny, co doprowadziło do zmian w jego stanie psychicznym, zachowań paranoidalnych, hipokaliemii i hipoksemii.

Leczenie zatrucia:

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie klarytromycyną. Hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć za pomocą płukania żołądka i zastosować ogólne postępowanie objawowe. W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, np. szok anafilaktyczny. Po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wprowadzić odpowiednie postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy

Kod ATC: J01FA09

Mechanizm działania

Klarytromycyna przejawia działanie przeciwbakteryjne poprzez wiązanie się z podjednostką 50s rybosomów drobnoustrojów wrażliwych i hamowanie syntezy białek. Działa na szeroki zakres drobnoustrojów zarówno tlenowych jak i beztlenowych Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenia hamujące (MIC, ang. *Minimal Inhibitory Concentrations*) klarytromycyny są na ogół dwukrotnie niższe niż MIC erytromycyny.

Metabolit klarytromycyny 14-hidroksy również ma działanie przeciwbakteryjne. Minimalne stężenia hamujące (MIC) tego metabolitu są równe lub dwukrotnie wyższe niż MIC związku macierzystego, oprócz bakterii *H. influenzae*, na które metabolit 14-hidroksy działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.

Stężenia graniczne

Zgodnie z wytycznymi EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości) zdefiniowano następujące stężenia graniczne dla klarytromycyny:

patogeny	wrażliwe	oporne
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Grupy A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Wrażliwość

Występowanie oporności na wybrane szczepy może wykazywać różnice w zależności od położenia geograficznego i czasu i w związku z tym pożądana jest znajomość lokalnych informacji dotyczących oporności, w szczególności podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje te zapewniają jedynie odpowiednie wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa, czy drobnoustroje będą wrażliwe na klarytromycynę, czy też nie. Dla stosownych przypadków, informacje dotyczące zakresu nabytej oporności na konkretne drobnoustroje w Europie zostały przedstawione w nawiasach.

Gatunki zazwyczaj wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s

<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Mycobacterium chelonae</i> ^o
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Mycobacterium kansasii</i> ^o
Gatunki, u których może występować nabyta oporność
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Drobnoustroje z natury odporne
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

^o W momencie publikacji tabeli nie było dostępnych aktualnych danych. Podstawowa literatura, typowa literatura naukowa i zalecenia terapeutyczne zakładają wrażliwość.

^s Naturalna wrażliwość większości izolatów wykazuje pośrednią oporność.

⁺ Co najmniej jeden region wykazuje współczynnik oporności powyżej 50%.

¹ Współczynniki oporności w niektórych badaniach wynoszą $\geq 10\%$.

² Współczynnik oporności u pacjentów przed leczeniem wynosi $\geq 10\%$.

Inne informacje

Wrażliwość i oporność *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus* spp. na klarytromycynę można przewidzieć na podstawie badania erytromycyny.

Mechanizmy nabytej oporności na antybiotyki makrolidowe, to: wpływ substancji czynnej przy pomocy mechanizmu aktywnej pompy, wywołane lub naturalne wytwarzanie enzymu metylazy, który modyfikuje miejsce docelowe rybosomu, hydroliza makrolidów przez esterazy, mutacje chromosomowe, które zmieniają białko podjednostki 50s rybosomu. Dlatego też może wystąpić oporność krzyżowa pomiędzy klarytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi oraz klindamycyną i linkomycyną. Gronkowce oporne na metycylinę i oksacylinę (MRSA, ang. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) oraz *Streptococcus pneumoniae* są oporne na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki beta-laktamowe i makrolidowe, takie jak klarytromycyna. Większość dostępnych doświadczeń z kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych wskazuje, że produkt leczniczy Klabax 500 mg stosowany dwa razy na dobę w połączeniu z innym antybiotykiem, np. amoksycyliną lub metronidazolem oraz np. omeprazolem (podawanych w zatwierdzonych dawkach) przez 7 dni osiąga współczynnik eradykacji *H.pylori* $>80\%$ u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Tak jak się spodziewano, znacząco niższe współczynniki eradykacji obserwowano u pacjentów z izolatami *H. pylori* opornymi na metronidazol przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego też wybierając odpowiedni schemat leczenia w kierunku eradykacji *H.pylori* należy brać pod uwagę lokalne wytyczne. Ponadto, u pacjentów z uporczywym zakażeniem, ustalając nowy schemat ponownego leczenia należy brać pod uwagę potencjalne ryzyko rozwoju wtórnej oporności (u pacjentów z podstawowymi wrażliwymi szczepami).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego – głównie w jelicie czczym – ale po podaniu doustnym w dużym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia. Biodostępność bezwzględna po podaniu tabletki 250 mg klarytromycyny wynosi około 50%. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie, ale nie ma wpływu na biodostępność. Dlatego też klarytromycyna w postaci tabletek może być podawana niezależnie od

pościłków. Ze względu na swoją budowę chemiczną (6-O-metylerytromycyna), klarytromycyna jest całkiem odporna na działanie soku żołądkowego. Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę obserwowano maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy wynoszące 1–2 µg/ml. Po podaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę maksymalne stężenie antybiotyku w surowicy krwi wynosiło 2,8 µg/ml.

Po podaniu doustnym 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę mikrobiologicznie czynny metabolit 14-hydroksy osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 0,6 µg/ml. Stan równowagi został osiągnięty w drugiej dobie dawkowania.

Dystrybucja:

Klarytromycyna łatwo przenika do różnych przedziałów; objętość dystrybucji ocenia się na 200-400 l. Klarytromycyna w niektórych tkankach osiąga stężenia, które są wielokrotnie wyższe niż stężenia we krwi krążącej. Zwiększone stężenia odnotowano zarówno w migdałkach, jak i w mięszu płuc. Klarytromycyna również przenika do śluzu żołądkowego.

W zakresie stężeń terapeutycznych klarytromycyna wiąże się z białkami osocza w 80%.

Metabolizm i wydalanie:

Klarytromycyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Metabolizm następuje głównie przez N-dealkilację, utlenianie oraz stereospecyficzną hydroksylację w pozycji C14.

Farmakokinetyka klarytromycyny nie jest liniowa ze względu na wysycenie wątrobowego metabolizmu podczas stosowania dużych dawek. Okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększył się z 2-4 godzin po zastosowaniu 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę do 5 godzin po zastosowaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę. Podczas stosowania 250 mg co 12 godzin, okres półtrwania aktywnego metabolitu 14-hydroksy wynosi od 5 do 6 godzin.

Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie klarytromycyny 70-80% radioaktywności stwierdzono w kale. Około 20-30% klarytromycyny jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Proporcje rosną w raz ze zwiększeniem dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększa się stężenie klarytromycyny w osoczu, jeżeli jej dawka nie jest zmniejszona. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 700 ml/min, a klirens nerkowy około 170 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek: osłabienie wydolności nerek prowadzi do zwiększenia w osoczu stężenia klarytromycyny i jej aktywnego metabolitu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu toksyczności ostrej na myszach i szczurach średnia dawka letalna była większa niż najwyższa możliwa do podania (5g/kg mc.).

W badaniach dawek wielokrotnych toksyczność była związana z wielkością dawki, długością leczenia i gatunkiem badanych zwierząt. Psy były bardziej wrażliwe niż naczeln lub szczury. Najważniejsze objawy kliniczne w dawkach toksycznych obejmowały: wymioty, osłabienie, zmniejszenie apetytu i przyrostu na wadze, nasilone ślinienie się, odwodnienie i nadpobudliwość. U wszystkich gatunków najbardziej uszkodzonym narządem była wątroba. Hepatotoksyczność była wykrywalna przez występującą wczesną zmianę wyników testów wątrobowych. Zaprzymanie podawania leku na ogół powodowało poprawę wyników lub powrót do normy. Do innych, mniej uszkodzanych tkanek, należał żołądek, grasic a i inne tkanki limfatyczne, oraz nerki. W dawkach bliskich terapeutycznym, przekrwienie spojówek i łzawienie wystąpiły tylko w przypadku psów. Przy podawaniu dużych dawek 400 mg/kg mc./dobę u niektórych psów i małp powstawały zmiany na rogówce i (lub) obrzęk.

Badania płodności i reprodukcji u szczurów nie wykazały działań niepożądanych. Badania teratogenności przeprowadzone na szczurach (Wistar – postać doustna i Sprague-Dawley – postać doustna i dożylna),

królikach białych New Zeland oraz małpach *cynomolgus* nie wykazały teratogenności klarytromycyny. Jednak kolejne badanie na szczurach Sprague-Dawley wykazało rzadkie (6%) występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych, spowodowanych prawdopodobnie spontaniczną ekspresją zmian genetycznych. Dwa badania na myszach wykazały zmienną częstotliwość występowania (3-30%) rozszczepu podniebienia, a badania na małpach wykazały występowanie poronień, jednak jedynie po podaniu dawek, które były wyraźnie toksyczne dla matek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Stearynian magnezu
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy
Substancja powlekająca: Opadry 20H 52875 zawierająca:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Glikol propylenowy
Wanilina
Dwutlenek tytanu (E 171)
Talk
Żółcień chinolinowa (E 104), lak

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres trwałości

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane: pudełko kartonowe zawierające blistry z PVC/PVDC i aluminium zawierające po 1, 2, 10, 1x10, 12, 14, 15, 20, 42, 50, 56 lub 100 tabletek.

6.6. Instrukcja przygotowania leku do stosowania

Nie ma szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.,
ul. Kubickiego 11,
02 – 954 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane, pozwolenie nr 12812

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

2007.04.17/ 22.02.2012

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

16.05.2012