

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klarytrogen MR, 500 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*) w postaci cytrynianu klarytromycyny.

Substancje pomocnicze: Każda tabletka zawiera 283,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Tabletka powlekana barwy żółtej, podłużna, dwuwypukła, o długości $19,15 \pm 0,2$ mm, szerokości $8,95 \pm 0,2$ mm i grubości $7,55 \pm 0,2$ mm, po obu stronach gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytrogen MR jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1).

- Bakteryjne zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.
- Lekkie do umiarkowanego pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok.
- Bakteryjne zapalenie gardła.
- Lekkie lub umiarkowanie ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej i róża.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecaną zwykle dawką produktu leczniczego Klarytrogen MR jest jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu 500 mg, podawana raz na dobę podczas posiłku.

W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 500 mg raz na dobę, podawanych w jednej dawce.

Tabletki należy podawać codziennie o tej samej porze. Tabletki należy połykać w całości.

Leczenie trwa zwykle 7 do 14 dni.

Dzieci w wieku powyżej 12 lat

Jak u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jak u dorosłych. (W przypadku niewydolności nerek, patrz punkt 4.3).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt leczniczy Klarytrogen MR w postaci tabletek nie jest lekiem odpowiednim do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 30 kg. Bardziej odpowiednie dla tych pacjentów są inne postacie farmaceutyczne.

Badania kliniczne u dzieci w wieku o 6 miesięcy do 12 lat, przeprowadzono z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny pediatrycznej. Dlatego u dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny pediatrycznej (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej). Brak jest wystarczających danych aby zalecać u pacjentów poniżej 18 roku życia schemat dawkowania klarytromycyny w postaci preparatu dożylnego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30ml/min, w cięższych zakażeniach, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tj. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę. Leczenie u tych pacjentów nie powinno być kontynuowane powyżej 14 dni. Ponieważ tabletki są niepodzielne i nie można zmniejszyć dawki z 500 mg na dobę, dlatego nie należy stosować w tej grupie pacjentów klarytromycyny w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Klarytrogen MR u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek z pozostałych składników produktu.

Stosownie produktu Klarytrogen MR w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, ze względu na brak możliwości podawania dawki leku mniejszej niż 500 mg na dobę. U tej grupy pacjentów można stosować lek we wszystkich innych postaciach farmaceutycznych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i któregośkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ponieważ może to doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy jest przeciwwskazane, ponieważ może to wywołać objawy zatrucia sporyszem.

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QT lub komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny równocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny): lowastatyną czy symwastatyną, ze względu na ryzyko rabdomiolizy. Stosowanie tych leków należy przerwać podczas leczenia klarytromycyną (patrz punkt 4.4).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z wrodzoną lub nabytą hipokalemią (wydłużenie odstępu QT).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z niewydolnością nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobietom w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, lekarz nie powinien zalecać klarytromycyny bez wnikliwej oceny, czy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu (patrz punkt 4.6).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest wydalana głównie za pośrednictwem wątroby. Należy zatem zachować szczególną ostrożność podając ten antybiotyk pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby. Należy również zachować szczególną ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Podczas stosowania klarytromycyny notowano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów już wcześniej mogła występować choroba wątroby lub stosowali oni inne leki o toksycznym wpływie na wątrobę. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast przerwali przyjmowanie leku i zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd czy bolesność brzucha.

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea) obserwowano w związku ze stosowaniem prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego namnażania *C. difficile*. Należy rozważyć rozpoznanie CDAD u każdego pacjenta, u którego biegunka wystąpiła w następstwie antybiotykoterapii. Należy zebrać szczegółowy wywiad medyczny, ponieważ notowano przypadki wystąpienia CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych. Dlatego też, bez względu na wskazanie do stosowania, należy rozważyć przerwanie stosowania klarytromycyny. Należy wykonać testy mikrobiologiczne i zastosować odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

U pacjentów leczonych klarytromycyną może wystąpić zaostrzenie objawów miastenii.

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu obserwowano nasilenie działania toksycznego kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie kolchicyny i klarytromycyny, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują kliniczne objawy toksycznego działania kolchicyny.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolowych pochodnych benzodiazepiny, takich jak triazolam i midazolam (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny i innych leków o działaniu ototoksycznym, szczególnie aminoglikozydów. Podczas oraz po zakończeniu leczenia należy kontrolować czynność układu przedsionkowego oraz narządu słuchu.

Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT należy zachować ostrożność stosując klarytromycynę u pacjentów z chorobą wieńcową serca, ciężką niewydolnością serca, hipomagnezmią, bradykardią (<50 uderzeń na minutę) lub gdy klarytromycyna podawana jest w skojarzeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.5). Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT lub z komorowymi

zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Zapalenie płuc. Ze względu na rosnącą oporność *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, przed przepisaniem klarytromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc należy wykonać badanie wrażliwości na antybiotyki. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z dodatkowymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Zakażenia te są najczęściej wywoływane przez bakterie *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, które mogą wykazywać oporność na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest wykonanie badań wrażliwości. Jeśli nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu alergii), lekami z wyboru mogą być inne antybiotyki, np. klindamycyna. Uważa się obecnie, że antybiotyki makrolidowe odgrywają jedynie rolę w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywoływanych przez *Corynebacterium minutissimum* (łupież rumieniowy), trądziku pospolitego i róży oraz w przypadku, kiedy nie można zastosować penicyliny.

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka, należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny równocześnie z lekami indukującymi układ enzymatyczny cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Stosowanie klarytromycyny równocześnie z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Klarytromycyna, podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, zwiększa stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA (patrz punkt 4.5). Informowano o rzadkich przypadkach rhabdmiolizy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii.

Rzadkie przypadki rhabdmiolizy notowano również u pacjentów stosujących atorwastatynę lub rozuwastatynę równocześnie z klarytromycyną. Podczas jednoczesnego stosowania z klarytromycyną, atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w możliwie najmniejszych dawkach. Należy rozważyć zmianę dawki statyny lub zastosować taką statynę, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna lub prawastatyna).

Doustne leki przeciwcukrzycowych i (lub) insulina. Równoczesne stosowanie klarytromycyny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny może powodować znaczącą hipoglikemię. Podczas stosowania niektórych leków hipoglikemizujących, takich jak nateglinid, pioglitazon, repaglinid i rozyglitazon, może dojść do hamowania enzymu CYP3A przez podawaną jednocześnie klarytromycynę, co może prowadzić do hipoglikemii. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy. Doustne leki przeciwzakrzepowe. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku, istotnego zwiększenia wartości współczynnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) i wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować INR i czas protrombinowy.

Stosowanie leków przeciwbakteryjnych, np. klarytromycyny, w leczeniu zakażenia *H. pylori* może spowodować rozwój drobnoustrojów opornych na lek.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, dłuższe stosowanie może powodować zwiększenie się liczby niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Należy zwrócić uwagę na możliwość występowania tzw. oporności krzyżowej pomiędzy klarytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi, jak również linkomycyną i klindamycyną.

Produkt leczniczy Klarytrogen MR zawiera laktozę. Produkt leczniczy Klarytrogen MR nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie wymienionych poniżej leków jednocześnie z klarytromycyną jest ściśle przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich interakcji między lekami.

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem odnotowywano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzano również 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 rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3 krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Ergotamina, dihydroergotamina

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono, że jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powoduje ciężkie zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z wymienionymi produktami leczniczymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie klarytromycyny

Leki indukujące CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego) mogą indukować metabolizm klarytromycyny. Może to prowadzić do osiągnięcia stężeń subterapeutycznych klarytromycyny i zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto może być konieczne dalsze kontrolowanie stężenia induktora CYP3A4 w osoczu, które może wzrastać w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz również informacje dotyczące stosowanego inhibitora CYP3A4). Równoczesne stosowanie ryfabutyry i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyry i zmniejszenie stężenia klarytromycyny w surowicy oraz zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Następujące produkty wpływają (lub mogą wpływać) na stężenie klarytromycyny we krwi. Może być konieczna zmiana dawki klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna, mogą powodować przyspieszenie metabolizmu klarytromycyny, co obniża jej stężenie w osoczu, a zwiększenie stężenia 14-OH-klarytromycyny, czynnego metabolitu o działaniu przeciwbakteryjnym. W związku z tym, że działanie przeciwbakteryjne 6-klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różne dla różnych bakterii, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny oraz induktorów enzymów.

Flukonazol

W badaniu przeprowadzonym na 21 zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie flukonazolu 200 mg raz na dobę oraz klarytromycyny 500 mg dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie średniego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) oraz pola pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Jednoczesne stosowanie flukonazolu nie wpłynęło w znacznym stopniu na stężenie aktywnego metabolitu 14-OHklarytromycyny w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności zmiany dawki klarytromycyny.

Rytonawir

Badanie farmakokinetyki pokazało, że jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin oraz klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powodowało znaczące hamowanie przemian metabolicznych klarytromycyny. Podczas równoczesnego podawania rytonawiru, C_{max} klarytromycyny wzrosło o 31%, C_{min} wzrosło o 182%, a wartość AUC zwiększyła się o 77%. Odnotowano całkowite hamowanie powstawania 14-OH-klarytromycyny. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć następujące zmiany dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 50%; u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%. Nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem dawek klarytromycyny większych niż 1 g na dobę.

Podobne zmiany dawki można rozważyć u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, kiedy rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz poniżej: Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z enzymem CYP3A

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny, będącej inhibitorem enzymu CYP3A, oraz leków metabolizowanych głównie z udziałem enzymu CYP3A może być związane ze zwiększeniem się stężenia danego leku, co może nasilać lub przedłużać zarówno jego działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania u pacjentów klarytromycyny oraz innych produktów leczniczych, będących substratami enzymu CYP3A, zwłaszcza jeśli dany substrat CYP3A ma wąski przedział bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) jeśli dany substrat jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

U pacjentów otrzymujących równocześnie klarytromycynę można rozważyć zmianę dawki oraz, jeśli to możliwe, kontrolować w surowicy stężenie leków metabolizowanych głównie przez CYP3A.

Wiadomo, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów cytochromu P450, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Leki przeciwartymiczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano zaburzenia czynności serca typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z chinidyną lub dizopiramidem. Podczas

stosowania tych leków równocześnie z klarytromycyną należy kontrolować, czy odstęp QT w zapisie EKG nie wydłużył się. Należy kontrolować stężenie chinidyny i dyzopiramidu w surowicy, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano zdrowym dorosłym w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę). Równoczesne stosowanie klarytromycyny spowodowało zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (wartości C_{max} , AUC₀₋₂₄ i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia dobową wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2, gdy omeprazol stosowano w monoterapii i 5,7, gdy omeprazol podawano w skojarzeniu z klarytromycyną.

Sildenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem izoenzymu CYP3A, a izoenzym CYP3A może być hamowany przez podawaną jednocześnie klarytromycynę. Podawanie klarytromycyny w skojarzeniu z sildenafiliem, tadalafiliem i wardenafilem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie ekspozycji na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

W czasie badań klinicznych obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne ($p < 0,05$) zwiększenie stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy któryś z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Tolterodyna

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P-450 (CYP2D6). Jednak w części populacji, w której nie następuje ekspresja CYP2D6, stwierdzono, że metabolizm przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężeń tolterodyny w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów o ograniczonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano w skojarzeniu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolu i klarytromycyny drogą doustną. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki.

Te same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych pochodnych benzodiazepiny metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku pochodnych benzodiazepiny, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobna.

Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu informowano o interakcjach leków i działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i zaburzenia świadomości) po wprowadzeniu leku do obrotu. Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN.

Werapamil

U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano występowanie niedociśnienia tętniczego, bradykardii oraz kwasicy mleczanowej.

Inne rodzaje interakcji

Kolchicina

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

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na Pgp. Podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny z digoksyną, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększenia narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę stwierdzano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksynę i klarytromycynę.

Zydowudyna

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ, jak się wydaje, klarytromycyna oddziałuje na wchłanianie jednocześnie podanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć zachowując 4-godzinny odstęp między podaniem każdego z tych leków. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub didanozynę. Wystąpienie tej interakcji jest mało prawdopodobne, jeśli klarytromycynę podaje się w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne oraz opublikowane raporty o interakcjach między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a lekami, które przypuszczalnie są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fenytoina czy walproinian). Zaleca się oznaczanie w surowicy stężenia tych leków, jeśli stosowane są równocześnie z klarytromycyną. Notowano bowiem zwiększone ich stężenia w surowicy.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami enzymu CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas jednoczesnego podawania 12 zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę), w stanie stacjonarnym wartości AUC i C_{max} sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje 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.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami enzymu CYP3A, co prowadzi do wzajemnych oddziaływań między tymi lekami: klarytromycyna może zwiększyć stężenie itrakonazolu w osoczu, a itrakonazol może zwiększyć stężenie klarytromycyny w osoczu. Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie itrakonazol oraz klarytromycynę, należy go ściśle obserwować, w celu wykrycie przedmiotowych i podmiotowych objawów nasilonego lub długotrwałego działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami enzymu CYP3A; stwierdzono wzajemne oddziaływanie między tymi lekami.

W badaniu przeprowadzonym na 12 zdrowych ochotnikach, podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych w dawce 1200 mg trzy razy na dobę) wartości pola pod krzywą (AUC) sakwinawiru oraz jego C_{max} w stanie stacjonarnym były większe odpowiednio o 177% i 187%, niż podczas podawania samego sakwinawiru.

Wartości AUC oraz C_{max} klarytromycyny były o około 40% większe niż podczas podawania klarytromycyny bez sakwinawiru.

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, jeśli te dwa leki, w badanych dawkach i postaciach, stosuje się jednocześnie przez ograniczony czas.

Obserwacje z badań dotyczących interakcji, przeprowadzone z zastosowaniem kapsułek żelatynowych miękkich, mogą nie odzwierciedlać działań obserwowanych podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek żelatynowych twardych.

Obserwacje przeprowadzone podczas stosowania niewzmocnionego sakwinawiru mogą nie odzwierciedlać działania występującego podczas terapii sakwinawirem z rytonawirem. Podczas jednoczesnego stosowania sakwinawiru i rytonawiru, należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz powyżej akapit: Działanie innych produktów leczniczych na klarytromycynę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Na podstawie zróżnicowanych wyników uzyskanych podczas badań u myszy, szczurów, królików i małp, nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu. Dlatego nie zaleca się stosowania w okresie ciąży bez dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka. Klarytromycyna jest wydzielana do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania tych czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, zaburzenia równowagi, splątanie i dezorientacja.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi przez dorosłych i dzieci działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem klarytromycyny są: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka oraz zaburzenia smaku. Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b w punkcie 4.8).

Podczas badań klinicznych nie obserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych obejmujących przewód pokarmowy między pacjentami z wcześniejszymi zakażeniami wywołanym przez mykobakterie lub bez takich zakażeń.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po

wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek o modyfikowanym uwalnianiu. Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem klarytromycyny przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu; nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości, jeśli ocena stopnia ciężkości była możliwa.

Klasyfikacja układów i narządów	bardzo częste ($\geq 1/10$)	częste ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża, łupież rumieniowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytemia ³ , eozynofilia ⁴	agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu Immunologicznego ⁵			reakcja anafilaktoidalna ¹ , nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstę, zmniejszenie łaknienia	hipoglikemia ⁶
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	niepokój, nerwowość ³ , napady krzyku ³	zaburzenia psychotyczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, zaburzenia orientacji, omamy, niezwykle sny
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku, bóle głowy, zmiana w odczuwaniu smaku	utrata przytomności ¹ , dyskinezja ¹ , zawroty głowy, senność ⁷ , drżenie	drgawki, brak czucia smaku, wdech opaczny, brak węchu
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy, upośledzenie słuchu, szum w uszach	głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w	torsade de pointes ⁸ , częstoskurcz komorowy ⁸

			Elektrokardiogramie ⁸ , skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		skurcz naczyń ¹		krwotok ⁹
Zaburzenia układu oddechowego , klatki piersiowej i śródpiersia			Astma płucna ¹ , krwawienie z nosa ² , zatorowość płucna ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka ¹⁰ , wmioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie żołądka, ból odbytu ² , zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, wzdęcia ⁴ , zaparcia, suchość w ustach, odbijanie gazy	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, GGTP)	Niewydolność wątroby ¹¹ , żółtaczka miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamista ³	Zespół Stevens- Johnsona ⁵ , martwica toksyczno- rozpływna naskórka ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowa ¹ , bóle mięśni ²	Rabdomioliza ^{2,12} , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Wzrost stężenia kreatyniny we krwi ¹ , wzrost stężenia mocznika we krwi ¹	Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia ¹	ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia ¹	Złe samopoczucie ⁴ , gorączka ³ , osłabienie, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczn		Nieprawidłow y stosunek	Zwiększenie aktywności globuliny	Zmniejszenie INR ⁹ , wydłużenie

e			/ albuminy ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	czasu protrombinowego ⁹ , nieprawidłowe zabarwienie moczu
---	--	--	--	--

¹ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

² Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

³ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej

⁴ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

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

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Bardzo rzadko informowano o przypadkach niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu. Na ogół były one związane z poważną chorobą podstawową i (lub) równocześnie stosowanymi lekami (patrz punkt 4.4).

Szczególną uwagę należy zwrócić na występowanie biegunki, ponieważ biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea) obserwowano w związku ze stosowaniem prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4).

W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, należy natychmiast przerwać podawanie klarytromycyny i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, podczas stosowania klarytromycyny rzadko zgłaszano wydłużenie odstępu QT, częstoskurczu komorowego i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit - od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego też ważne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów z biegunką występującą po podaniu leków przeciwbakteryjnych (patrz punkt 4.4).

W niektórych z odnotowanych przypadków rhabdomyolizy, klarytromycyna stosowana była równocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu obserwowano występowanie toksycznego działania kolchicyny podczas równoczesnego stosowania z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym 12 wieku lub u pacjentów z niewydolnością nerek. Niekiedy było to przyczyną zgonu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Wśród rzadko obserwowanych przypadków hipoglikemii, część występowała u pacjentów stosujących równocześnie środki doustne lub insulinę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu odnotowano interakcje z innymi lekami i działanie na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i splątanie). Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN (patrz punkt 4.5).

Podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku, znacznego podwyższenia wartości INR oraz wydłużenia czasu protrombinowego. U pacjentów stosujących klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować INR oraz czas protrombinowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Rzadko notowano występowanie w kale klarytromycynę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu; w wielu takich przypadkach u pacjentów występowały nieprawidłowości anatomiczne (w tym ileostomia i kolostomia) lub zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego ze skróconym czasem pasażu. Niekiedy pozostałości tabletek były wydalone podczas biegunki. Jeśli u pacjenta z kałem wydalają się pozostałości tabletek oraz nie poprawia się stan jego zdrowia, należy zmienić postać farmaceutyczną podawanej klarytromycyny na inną (np. zawiesinę) lub zmienić antybiotyk.

Szczególne grupy pacjentów. Działania niepożądane u pacjentów z obniżoną odpornością: patrz punkt e.

d. Populacje pediatryczne

Badania kliniczne z użyciem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej prowadzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego też u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny dla dzieci. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić schemat dawkowania klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Uważa się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z obniżoną odpornością

U pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) oraz z innymi stanami osłabienia odporności, leczonych przez długi okres dużymi dawkami klarytromycyny z powodu zakażeń wywołanych przez mykobakterie, często trudno było odróżnić ewentualne działania niepożądane spowodowane przez lek od objawów zakażenia HIV lub chorób występujących w przebiegu tego zakażenia.

U dorosłych pacjentów leczonych klarytromycyną w dawce 1000 mg i 2000 mg na dobę, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Do innych, rzadko występujących działań należały: duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych dawką 1000 mg i 2000 mg, ale była około 3-4-krotnie większa u pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce 4000 mg na dobę.

U pacjentów z osłabioną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe dla danego testu (tj. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Uwzględniając te kryteria, u około 2% do 3% pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce 1000 mg lub 2000 mg na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie stężenia AspAT i AlAT oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) obserwowano u mniejszego odsetka pacjentów w obu grupach otrzymujących te dawki. Nieco częściej obserwowano nieprawidłowe wartości wszystkich parametrów, z wyjątkiem liczby krwinek białych, u pacjentów otrzymujących dawkę 4000 mg na dobę.

4.9 Przedawkowanie

Raporty wskazują, że przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, po przyjęciu 8 gramów klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipokseミア.

W razie przedawkowania należy natychmiast usunąć niewchłonięty lek i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa czy dializa otrzewnowa nie zmniejszają w widoczny sposób stężenia klarytromycyny w surowicy.

W razie przedawkowania należy przerwać dożylne podawanie klarytromycyny (proszek do przyrządzania roztworu do wstrzykiwań) i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
Kod ATC: J01 FA 09

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Swoje działanie przeciwbakteryjne wywiera poprzez hamowanie międzykomórkowej syntezy białkowej wrażliwych bakterii.

Wiąże się wybiórczo z podjednostkami 50S rybosomów bakteryjnych, a tym samym zapobiega przeniesieniu aktywowanych aminokwasów

Powstający w wyniku metabolizmu klarytromycyny w organizmie ludzkim 14(R)-hydroksy metabolit, również wykazuje działanie przeciwbakteryjne. W stosunku do większości organizmów, w tym *Mycobacterium spp.*, metabolit jest mniej aktywny niż związek leku macierzystego. Wyjątek stanowią bakterie *Haemophilus influenzae*, na które metabolit ten działa od 1- do 2-krotnie silniej niż klarytromycyna.

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* klarytromycyna w połączeniu z metabolitem wykazała efekt addytywny lub synergistyczny w zależności od szczepu bakterii.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Klarytromycyna jest w dużym stopniu rozmieszczana w tkankach i płynach ustrojowych. Z powodu znacznego przenikania do tkanek, stężenia wewnątrzkomórkowe są wyższe niż stężenie w surowicy. Najważniejsze parametry farmakodynamiczne, dzięki którym można przewidzieć aktywność makrolidu, nie zostały jednoznacznie określone. Ze skutecznością klarytromycyny najlepiej koreluje czas, w którym stężenie osoczowe klarytromycyny przekracza najmniejsze stężenie hamujące MIC (T/MIC). Ponieważ jednak stężenie klarytromycyny w tkankach układu oddechowego oraz w płynach płucnych jest wyższe niż stężenie w osoczu, stosowanie parametrów określanych na podstawie stężenia w osoczu może prowadzić do nieprawidłowego przewidywania odpowiedzi w zakażeniach układu oddechowego.

Stężenia klarytromycyny w migdałkach podniebiennych oraz mięszu płuc są od 2- do 6-krotnie wyższe niż obserwowane w surowicy. Stężenia w tkankach oraz surowicy obserwowane podczas badania przeprowadzonego na tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. immediate release) zostały przedstawione poniżej.

Narząd	Średnie stężenie klarytromycyny [250 mg dwa razy na dobę]
--------	--

	w tkankach	w surowicy
Migdałki	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Płuca	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Farmakokinetykę przyjmowanej doustnie klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (MR, ang. modified-release) badano u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2) i porównywana z klarytromycyną 250 mg i 500 mg w postaci tabletek IR. Stopień wchłaniania klarytromycyny – pole pod krzywą (AUC) – był taki sam, jeśli podano taką samą dobową dawkę leku. Można się spodziewać, że jeśli pola pod krzywą (AUC) są takie same jak obserwowane w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, to w tkankach wystąpią takie same stężenia.

W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, wykazano, że stężenie klarytromycyny w płynach płęcherzyków płęcných (ELF, ang. epithelial lining fluid) po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu pozostało powyżej 1 µg/ml przez 24 godziny, a powyżej 10 µg/ml do 18 godzin. W większości przypadków stężenie klarytromycyny w płynach płęcherzyków płęcných było około 30-krotnie większe niż stężenie w osoczu, ale stosunek ten nie ma związku z postacią farmaceutyczną leku ani z czasem oceny. Podczas stosowania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu obserwowano stężenie klarytromycyny w tkankach na poziomie 40 µg/ml, co wskazuje na znaczne przenikanie klarytromycyny do mięszu płę. Poziom ten przekracza wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC) wszystkich patogenów wywołujących pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego.

W większości przypadków klarytromycyna w znacznym stopniu kumulowała się w makrofagach płęcherzykowych (AM, ang. alveolar macrophages), osiągając stężenie około 100- do 600-krotnie większe niż stężenie w osoczu oraz od 4- do 18-krotnie większe niż stężenie w ELF u większości pacjentów. Podczas gdy w niektórych przypadkach nie można było określić stężenia 14(R)-hydroksyklarytromycyny w AR i było ono zróżnicowane, to stężenie w AM najczęściej było podobne zarówno podczas stosowania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, jak i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Stężenia w AM było wyższe niż w osoczu, ale kumulacja metabolitu była mniejsza niż macierzystej klarytromycyny.

Mechanizm oporności

Nabyta oporność na makrolidy u *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* jest wywołana głównie w jednym z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* i *mef* lub *msr*).

Metylacja rybosomu, przebiegająca z udziałem enzymu (*erm*), zapobiega wiązaniu leku przeciwbakteryjnego przez ten rybosom. Mechanizm pompy wypływowej, aktywnie usuwającej lek z komórki bakteryjnej (gen *mef* lub *msr*), może alternatywnie zapobiegać połączeniu się leku z rybosomem. Nie zaobserwowano mechanizmu oporności u *Moraxella* lub *Haemophilus spp.*

Mechanizm oporności makrolidów jest tak samo skuteczny przeciwko 14-, jak i 15-pięścieniowym makrolidom takim, jak erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna i azytromycyna. Mechanizmy oporności na penicyliny i na makrolidy nie są związane.

Należy zwrócić uwagę na wywołaną przez gen *erm* oporność krzyżową pomiędzy makrolidami, takimi jak klarytromycyna, i linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

Klarytromycyna działa antagonistycznie w stosunku do antybiotyków beta-laktamowych.

Antagonistycznie działają również linkomycyna i klindamycyna, co najmniej *in vitro*.

Stężenia graniczne

Następujące stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające organizmy wrażliwe na działanie klarytromycyny od opornych na jej działanie, zostały określone przez EUCAST (Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów, ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing).

Poniżej przedstawiono aktualne wartości stężeń granicznych, określone przez EUCAST.

Stężenia graniczne EUCAST: makrolidy, linkozamidy, streptograminy – graniczne wartości MIC określone przez EUCAST 2010-04-27 (v 1.1)

		Stężenia graniczne w zależności od gatunku bakterii (S≤/R>)												Stężenia graniczne niezwiązane z poszczególnymi gatunkami bakterii ^A S≤/R>		
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Inne paciorkowce	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. meningitidis</i>		Bakterie Gram-ujemne beztlekowe	Bakterie Gram-dodatnie beztlenowe
Klarytromycyna ^{B,C}	RD	--	--	--	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	Nd	1/32 ^D	0,25/ 0,5	--	--	--	--	Nd

- A. Stężenia graniczne niezwiązane z poszczególnymi gatunkami bakterii zostały określone głównie na podstawie zależności PK/PD i nie zależą one od rozkładu MIC u poszczególnych gatunków. Odnoszą się one do gatunków niewymienionych w tabeli ani przypisach. Jednak dane farmakodynamiczne potrzebne do obliczenia dla makrolidów, linkozamidów i streptogramin wartości granicznych niezwiązanych z poszczególnymi gatunkami bakterii, nie są odpowiednie, dlatego nie dotyczy (Nd).
- B. Erytromycyna może być stosowana do określenia wrażliwości wymienionych bakterii na inne makrolidy (azytromycynę, klarytromycynę i roksyktromycynę).
- D. Związek między wartościami najmniejszego stężenia makrolidów hamującego wzrost *H. influenzae* a działaniem klinicznym jest niewielki. Dlatego określono wartości graniczne stężeń makrolidów i pochodnych antybiotyków w celu sklasyfikowania *H. influenzae* typu „dzikiego” jako pośrednio wrażliwego.

Klarytromycynę stosuje się do eradykacji *H. pylori*; wartość najmniejszego stężenia hamującego (MIC) ≤0,25 µg/ml, została uznana przez CLSI (Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych, ang. Clinical and Laboratory Standard Institute) za punkt graniczny wrażliwości.

Występowanie nabytej oporności u wybranych gatunków może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie, w związku z powyższym konieczne są lokalne informacje dotyczące oporności, zwłaszcza w przypadku ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, jeśli występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Kategoria 1. Drobnoustroje wrażliwe		
Gram-dodatnie	Gram-ujemne	Inne
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i>

<i>Streptococcus</i> grupa F	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium pneumoniae</i>
Kategoria 2. Drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporny lub wrażliwy* na metycylinę)+ <i>Staphylococcus koagulazo-ujemne</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> grupa B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>		
Kategoria 3. Drobnoustroje o oporności wrodzonej		
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
* Skuteczność względem tych gatunków została wykazana w badaniach klinicznych (jeśli wrażliwe).		
§ Graniczne stężenia dla makrolidów i pochodnych antybiotyków w celu sklasyfikowania <i>H. influenzae</i> typu „dzikiego” jako pośrednio wrażliwego.		
+ Określa drobnoustroje, u których zaobserwowano wysoki stopień oporności (np. większy niż 50%) w jednym (lub więcej) obszarze, kraju lub regionie (regionach) UE.		
# ≥ 10% odporność w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej		

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych badano kinetykę podawanej doustnie klarytromycyny o zmodyfikowanym uwalnianiu i porównywano z kinetyką klarytromycyny w dawce 250 mg i 500 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Stwierdzono ten sam stopień wchłaniania po podaniu takich samych dobowych dawek leku. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Biorąc pod uwagę ten sam stopień wchłaniania, następujące dane uzyskane *in vitro* i *in vivo* dotyczą również postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Dystrybucja

In vitro: W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml. Zmniejszenie odsetka antybiotyku związanego z białkami do 41% obserwowano, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml, co wskazuje, że przypuszczalnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone. Występuje to jednak tylko wtedy, gdy stężenie antybiotyku jest znacznie większe od stężenia terapeutycznego.

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

Farmakokinetyka klarytromycyny nie jest liniowa. U pacjentów, którym po spożyciu posiłku podano 500 mg klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, maksymalne stężenie klarytromycyny w stanie stacjonarnym i jej metabolitu 14-hydroksyklarytromycyny w osoczu wynosiło odpowiednio 1,3 µg/ml i 0,48 µg/ml. W momencie zwiększenia dawki klarytromycyny o zmodyfikowanym uwalnianiu do 1000 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenia te wynosiły odpowiednio 2,4 µg/ml i 0,67 µg/ml.

Metabolizm

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie z udziałem cytochromu P450. Opisano trzy metabolity: N-dimetylokłarytromycynę, dekladynozylókłarytromycynę oraz 14-hydroksyklarytromycynę.

W okresie półtrwania wydalanie klarytromycyny wynosiło 5,3 godziny, a jej metabolitu 7,7 godzin. Pozorne okresy półtrwania zarówno klarytromycyny, jak i jej metabolitu, miały tendencję do wydłużania się po podaniu większych dawek.

Wydalanie

Z moczem wydalana się około 40%, a z kałem około 30% dawki klarytromycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach po podaniu dawek wielokrotnych wykazano, że toksyczność klarytromycyny zależy od dawki i długości okresu leczenia. U wszystkich gatunków zwierząt głównym narządem docelowym była wątroba, w której zmiany u psów i małp zaobserwowano po 14 dniach. Ogólnoustrojowe narażenie związane z tą toksycznością nie jest znane, ale dawki toksyczne, wyrażone w mg/kg mc. były większe, niż dawki terapeutyczne zalecane u ludzi.

Podczas badań *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono, aby klarytromycyna miała właściwości mutagenne.

W badaniach nad płodnością i rozmnażaniem szczurów nie stwierdzono występowania działań niepożądanych. Działania teratogenne klarytromycyny nie stwierdzono w badaniach na szczurach szczepu Wistar (klarytromycyna podawana doustnie) i Sprague-Dawley (klarytromycyna podawana doustnie i dożylnie), na białych królikach nowozelandzkich i małpach z rodziny makakowatych. Jednak w podobnym padaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley, u niewielkiej liczby osobników (6%) stwierdzono występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych, które wydają się być wynikiem spontanicznych zmian genetycznych. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach ze zmienną częstością występował rozszczep podniebienia (3-30%), a u małp zaobserwowano utratę zarodka, ale tylko podczas zastosowania dawek, powodujących wyraźne działanie toksyczne u matek.

Nie stwierdzono związanych z dawkowaniem leku innych działań toksycznych, które mogłyby mieć znaczenie podczas leczenia pacjentów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Hypromelozy ftalan

Talk

Magnezu stearynian (E 572)

Otoczka tabletki

Opadry II Yellow 31G52300 o składzie:

Hypromeloza (15cP/HPMC 2910) (E 464)

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol/PEG 4000

Talk (E 553b)

Żółcień chinolinowa (E104), lak

Makrogol/PEG 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30 i 60 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1 TL
Wielka Brytania

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

18222

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

26/05/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Grudzień 2011