

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clarithromycin Teva, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu
Jasnożółte lub żółte tabletki powlekane o owalnym kształcie, z wytłoczonym napisem „C” na jednej stronie i „500” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Clarithromycin Teva, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, wskazany jest do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje:

- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- ostre bakteryjne zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane);
- bakteryjne zapalenie gardła;
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej (o nasileniu lekkim lub umiarkowanym).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zwykle zalecana dawka produktu Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów to jedna tabletka 500 mg na dobę, przyjmowana podczas posiłku.

W ciężkich zakażeniach dawkowanie można zwiększyć do dwóch tabletek 500 mg na dobę. Leczenie trwa zwykle od 7 do 14 dni.

Dzieci w wieku 12 lat i starsze

Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 30 kg. Dlatego u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w innej, bardziej odpowiedniej postaci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Produktu Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). W tej populacji pacjentów bardziej odpowiednią postacią farmaceutyczną są tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną - klarytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne stosowanie z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z cyzaprydem, pimozydem, astemizolem i terfenadyną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z symwastatyną lub lowastatyną. Należy przerwać stosowanie tych substancji w czasie leczenia klarytromycyną (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, ponieważ nie można zmniejszyć dawki poniżej 500 mg na dobę.

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie wydłużonego odstępu QT lub komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym z zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z hipokaliemią (ryzyko wydłużenia odstępu QT).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejąca z zaburzeniami czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobietom w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny bez dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka (patrz punkt 4.6).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest wydalana głównie za pośrednictwem wątroby. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania tego antybiotyku pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby. Należy także zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu Clarithromycin Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Notowano przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła już wcześniej występować choroba wątroby lub przyjmowali oni inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Należy poinformować pacjenta, że w razie pojawienia się objawów choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemny kolor moczu, świąd lub tkliwość brzucha, konieczne jest przerwanie przyjmowania leku i zgłoszenie się do lekarza.

Podczas stosowania niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym makrolidów, notowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, którego nasilenie może być od lekkiego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. Clostridium difficile-associated diarrhea) zgłaszano podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie –od łagodnej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia skład prawidłowej flory bakteryjnej okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. Rozpoznanie CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z biegunką występującą po leczeniu antybiotykami. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ według doniesień CDAD może występować nawet po dwóch miesiącach od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych. Dlatego też należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klarytromycyną, niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić badania mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Unikać stosowania leków hamujących perystaltykę jelit.

Opisywano przypadki zaostrzenia objawów miastenii u pacjentów leczonych klarytromycyną.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki toksycznego działania kolchicyny podawanej jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku; część z tych przypadków wystąpiła u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). W razie konieczności jednoczesnego podawania kolchicyny i klarytromycyny należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich kliniczne objawy toksycznego działania kolchicyny.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i pochodnych triazolobenzodiazepiny, takich jak triazolam czy midazolam (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i innych leków ototoksycznych, zwłaszcza aminoglikozydów. Należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch podczas leczenia oraz po jego zakończeniu.

Z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT, należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ciężką niewydolnością serca, hipomagnezmią, bradykardią (<50 uderzeń serca na minutę) lub podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5). Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca występującymi w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Zapalenie płuc. Ze względu na występującą oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy, ważne jest przeprowadzenie testów antybiotykowrażliwości przed przepisywaniem klarytromycyny do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Zakażenia takie są najczęściej wywoływane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*, które mogą wykazywać oporność na makrolidy. Dlatego ważne jest przeprowadzenie testów antybiotykowrażliwości. W przypadkach, w których nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu uczulenia), lekiem z wyboru mogą być inne antybiotyki, takie jak klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe odgrywają rolę w leczeniu tylko niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum* (łupież rumieniowy), trądzik pospolity i róża, oraz w sytuacjach, w których nie można stosować leczenia penicyliną.

Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak reakcja anafilaktyczna, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka, należy natychmiast przerwać leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny w skojarzeniu z lekami indukującymi enzymy cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Klarytromycyna, podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, zwiększa stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA (patrz punkt 4.5). Rzadko notowani przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy miopatii. Rzadko zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących atorwastatynę lub rozuwastatynę w skojarzeniu z klarytromycyną. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy stosować w możliwie najmniejszych dawkach, jeśli stosuje się równocześnie klarytromycynę. Należy rozważyć zmodyfikowanie dawki statyny lub zastosować taką statynę, która nie jest metabolizowana z udziałem CYP3A (np. fluwastatynę lub prawastatynę).

Doustne środki hipoglikemizujące, insulina. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny może prowadzić do istotnej hipoglikemii. W przypadku niektórych leków przeciwcukrzycowych, takich jak nateglinid, pioglitazon, repaglinid i rozyglitazon, może dojść do zahamowania aktywności enzymu CYP3A przez równocześnie stosowaną klarytromycynę, co może prowadzić do hipoglikemii. Zaleca się ścisłą kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Doustne leki przeciwzakrzepowe. Jeśli klarytromycyna stosowana jest z warfaryną, istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego krwotoku oraz znaczącego podwyższenia wskaźnika INR i wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy.

Podczas stosowania antybiotyków, takich jak klarytromycyna, w leczeniu zakażeń *H. pylori*, może nastąpić selekcja opornych szczepów bakterii.

Długotrwałe stosowanie klarytromycyny, jak w przypadku innych antybiotyków, może doprowadzić do namnożenia się niewrażliwych bakterii lub grzybów. W razie stwierdzenia nadkażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Bakterie oporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe, linkomycynę i klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych spowodowanych interakcjami

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

Obserwowano zwiększone stężenia cyzaprydu u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Podobne działania obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny, związane niekiedy z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, 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 leczniczego do obrotu informowano, że jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń krwionośnych oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne podawanie klarytromycyny z tymi produktami leczniczymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze, które indukują izoenzym CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) mogą indukować metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować zmniejszenie stężenia klarytromycyny poniżej stężenia terapeutycznego, co prowadzi do osłabienia jej skuteczności. Może być konieczne oznaczanie w osoczu stężenia leku indukującego izoenzym CYP3A, ponieważ może ono zwiększyć się w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego stosowanego induktora CYP3A4). Równoczesne podawanie ryfabutyiny i klarytromycyny prowadziło do zwiększenia stężenia ryfabutyiny i zmniejszenia stężenia klarytromycyny w osoczu oraz do większego ryzyka zapalenia błony naczyniowej.

Wiadomo lub przypuszcza się, że wymienione poniżej produkty lecznicze wpływają na stężenie klarytromycyny we krwi; konieczna może być modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leku.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Produkty silnie indukujące układ enzymatyczny cytochromu P-450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i wobec tego zmniejszać stężenie klarytromycyny w osoczu oraz zwiększać stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny - metabolitu, który jest również mikrobiologicznie czynny. Ponieważ klarytromycyna i 14-OH-klarytromycyna w różny sposób działają na różne bakterie, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i produktów leczniczych indukujących enzymy cytochromu P-450.

Flukonazol

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i pola pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Jednoczesne podawanie flukonazolu nie wpłynęło istotnie na stężenia w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny. Nie jest konieczna modyfikacja dawki klarytromycyny.

Rytonawir

Badanie farmakokinetyczne wykazało, że jednoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co osiem godzin i klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powoduje znaczne hamowanie metabolizmu klarytromycyny. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru C_{max} klarytromycyny zwiększa się o 31%, C_{min} o 182%, a wartość AUC o 77%. Zaobserwowano zahamowanie tworzenia czynnego metabolitu – 14-OH-klarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek, należy rozważyć następującą modyfikację dawki: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a u pacjentów z

klirens kreatyniny <30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 g na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

Podobną modyfikację dawki należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, jeśli rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru czy sakwinawiru (patrz punkt poniżej, Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A

Podawanie klarytromycyny, która, jak wiadomo, hamuje CYP3A w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A, może powodować zwiększenie stężeń leku, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami izoenzymu CYP3A, zwłaszcza jeśli substrat izoenzymu CYP3A ma wąski przedział terapeutyczny (np. karbamazepina) i (lub) jeśli jest w bardzo dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę należy rozważyć modyfikację dawki i gdy to możliwe, dokładnie monitorować stężenia w surowicy leków metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A.

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

Leki przeciwartmyczne

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* stwierdzanych podczas podawania z chinidyną lub dyzopiramidem. Podczas podawania klarytromycyny z tymi lekami należy kontrolować, czy odstęp QTc w zapisie EKG nie wydłużył się. Jeśli chinidyna i dyzopiramid stosowane są jednocześnie z klarytromycyną, należy kontrolować ich stężenia w surowicy.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym. Klarytromycyna spowodowała zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (wartości C_{max} , AUC_{0-24} 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.

Syldenafile, 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 syldenafilem, tadalafilem i wardenafilem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie narażenia na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek syldenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielkie, ale istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy któryś z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Konieczne może być rozważenie zmniejszenia 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 midazolamu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu 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.

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

Inne interakcje

Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę. Należy kontrolować, czy u 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. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie Pgp przez klarytromycynę może doprowadzić 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 wpływa na wchłanianie jednocześnie podanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć zachowując 4-godzinną przerwę między podaniem każdego z tych leków. Wydaje się, że interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub

dydanozynę. Wystąpienie tej interakcji nie jest prawdopodobne, gdy klarytromycynę podaje się w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne lub opublikowane raporty dotyczące interakcji między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a lekami, które nie są metabolizowane z udziałem CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Zaleca się kontrolę stężenia leków w surowicy, jeśli są stosowane jednocześnie z klarytromycyną. Notowano bowiem zwiększone ich stężenia w surowicy.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podawanie w skojarzeniu klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało dwukrotny wzrost narażenia na klarytromycynę i zmniejszenie narażenia na 14-OH-klarytromycynę o 70% oraz zwiększenie AUC atazanawiru o 28%. Ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanym nasilonym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. W skojarzeniu z inhibitorami proteazy nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami CYP3A, co prowadzi do wzajemnego oddziaływania między tymi lekami. Klarytromycyna może powodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu, a itrakonazol może powodować zwiększenie stężenia klarytromycyny w osoczu. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilenia lub wydłużenia 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 klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) 12 zdrowym ochotnikom wartości AUC w stanie stacjonarnym 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 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.

Nie wykazano interakcji klarytromycyny z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych na temat wpływu klarytromycyny na płodność u ludzi. U szczurów, ograniczone dane nie wskazują na wpływ klarytromycyny na płodność.

Ciąża

Dane dotyczące stosowania klarytromycyny w czasie pierwszego trymestru ciąży u ponad 200 kobiet nie wykazują wyraźnych działań teratogennych ani objawów niepożądanych u noworodka. Dane pochodzące z badań u ograniczonej liczby ciężarnych kobiet, narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze ciąży, wskazują na możliwe zwiększone ryzyko poronienia. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Dane pochodzące z badań na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane. Nie należy podawać klarytromycyny kobietom ciężarnym, bez dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Klarytromycyna i jej czynny metabolit są wydzielane do mleka matki. Dlatego też u niemowlęcia karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, w związku z tym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia uczulenia. Należy rozważyć oczekiwane korzyści dla matki i potencjalne zagrożenie dla niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podjęciem decyzji o wykonywaniu tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), uczucia splątania oraz dezorientacji.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dorosłych i dzieci przyjmujących klarytromycynę należą: ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty i zaburzenia smaku. Działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz punkt 4.8b).

W czasie badań klinicznych nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego pomiędzy populacjami pacjentów z wcześniejszymi zakażeniami wywołanymi przez prątki i bez takich zakażeń.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych oraz zgłoszone 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 i tabletek o modyfikowanym uwalnianiu.

Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek z przyjmowaniem klarytromycyny przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (działania niepożądane notowane po wprowadzeniu leku do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością, jeśli ciężkość była możliwa do ustalenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża, łupież rumieniowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytoza ³ , eozynofilia ⁴	agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			reakcja rzekomoanafilaktyczna ¹ , nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	hipoglikemia ⁶
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	niepokój, nerwowość ³ , napady krzyku ³	zaburzenia psychiatryczne, stan splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenie smaku, ból głowy, zmiana w odczuwaniu smaku	utrata świadomości ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność ⁷ , drżenie	drgawki, brak smaku, węch opaczný, brak wędchu
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne	głuchota
Zaburzenia serca			zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG ⁸ , skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> ⁸ , częstoskurcz komorowy ⁸
Zaburzenia naczyniowe		rozszerzenie naczyń ¹		krwotok ⁹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma ¹ , krwawienie z nosa ² , obrzęk płuc ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka ¹⁰ , wymioty,	zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa	ostre zapalenie trzustki,

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)
		dyspepsja, nudności, ból brzucha	przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha ⁴ , zaparcie, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów	przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby	cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ALAT, AspAT, GGTP ⁴	niewydolność wątroby ¹¹ , żółtaczkamięszkowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, nadmierna potliwość	pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , pokrzywka, świąd, wysypka plamkowo-grudkowa ³	zespół Stevensa-Johnsona ⁵ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból mięśni ²	rabdomioliza ¹² , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi ¹	niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia ¹	ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ , zapalenie miejsca wstrzyknięcia ¹	uczucie rozbicia ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) ⁹ , wydłużenie czasu protrombinowego ⁹ , nieprawidłowa barwa moczu

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

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

Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia do naczynia i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia są specyficzne dla klarytromycyny w postaci do podawania dożylnego.

Bardzo rzadko notowano przypadki niewydolności wątroby zakończonej zgonem, zwykle związane z poważną chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie biegunki, ponieważ biegunkę wywołaną przez *Clostridium difficile* (CDAD) 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 ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak reakcja anafilaktyczna, zespół Stevensa-Johnsona czy martwica toksyczno-rozplywna naskórka, należy natychmiast odstawić klarytromycynę i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, podczas stosowania klarytromycyny rzadko notowano wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny, opisywano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiego po zagrażające życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę tę diagnozę u pacjentów, u których wystąpiła biegunka po stosowaniu środków przeciwbakteryjnych (patrz punkt 4.4).

W niektórych z odnotowanych przypadkach rabdomiolizy, klarytromycynę podawano jednocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu odnotowano przypadki toksycznego działania kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i (lub) z niewydolnością nerek. Niekiedy było to przyczyną zgonu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Rzadko notowano występowanie hipoglikemii, niekiedy u pacjentów stosujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o interakcjach oraz działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność lub uczucie splątania) podczas skojarzonego leczenia klarytromycyną i triazolamem. Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN (patrz punkt 4.5).

Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i znacznego zwiększenia wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) i czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny. W trakcie skojarzonego leczenia klarytromycyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy często kontrolować wskaźnik INR i czas protrombinowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Rzadko notowano wydalenie tabletek klarytromycyny o przedłużonym uwalnianiu z kałem. Wiele z tych przypadków dotyczy pacjentów z zaburzeniami anatomicznymi (w tym z ileostomią lub kolostomią) lub czynnościowymi układu żołądkowo-jelitowego ze skróconym czasem pasaży przez przewód pokarmowy. W wielu raportach występowanie pozostałości tabletek w kale było związane z biegunką. Zaleca się, aby pacjentom, u których wykryto pozostałości tabletek w kale i u których nie zaobserwowano poprawy, podawać klarytromycynę w innej postaci (np. zawiesiny) lub inny antybiotyk.

Szczególne grupy pacjentów: działania niepożądane u pacjentów z osłabioną odpornością (patrz punkt e).

d. Dzieci i młodzież

Badania kliniczne z użyciem klarytromycyną w postaci zawiesiny doustnej prowadzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny doustnej. Brak wystarczających danych, aby ustalić schemat dawkowania klarytromycyny podawanej dożylnie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Uważa się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

U dorosłych pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny na dobę najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Do innych rzadko występujących działań niepożądanych zaliczano duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstości występowania były porównywalne u pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg, ale były około 3-4-krotnie częstsze u pacjentów, którym podawano 4000 mg klarytromycyny na dobę.

U tych pacjentów z osłabioną odpornością, analizowano te wyniki badań laboratoryjnych, które znacznie wykraczały poza wartości prawidłowe (tzn. istotnie większe lub mniejsze od dolnej lub górnej granicy normy). Na podstawie tego kryterium u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg lub 2000 mg klarytromycyny na dobę, stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności AspAT i AlAT oraz istotne zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów występowało również zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi. U pacjentów otrzymujących 4000 mg na dobę odnotowano nieznacznie częstsze występowanie nieprawidłowych wartości wszystkich parametrów, z wyjątkiem liczby białych krwinek.

4.9 Przedawkowanie

Jak donoszą raporty, zażycie dużej dawki klarytromycyny może doprowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Jeden pacjent z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie, przyjął 8 g klarytromycyny, co doprowadziło do zaburzeń psychicznych, zachowań paranoidalnych, hipokaliemii i hipoksemii. Objawy niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć za pomocą płukania żołądka i zastosować ogólne postępowanie objawowe. Tak jak w przypadku innych makrolidów, hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężeń klarytromycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy.
Kod ATC: J 01 FA 09.

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka. Klarytromycyna wywiera silne działanie na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Metabolit 14-hydroksy-klarytromycyny 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 14-hydroksy-klarytromycyna działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.

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 większe 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 klarytromycyny w osoczu przekracza najmniejsze stężenie hamujące MIC (T/MIC). Ponieważ jednak stężenie klarytromycyny w tkankach układu oddechowego oraz w płynach płucnych jest większe niż stężenie w osoczu, stosowanie parametrów określanych na podstawie stężenia w osoczu może prowadzić do nieprawidłowego przewidywania odpowiedzi w zakażeniach układu oddechowego.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności na antybiotyki makrolidowe polegają na zmianie w miejscu docelowym działania antybiotyku lub na aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki (*efflux*) i (lub) jego modyfikacji. Oporność może rozwijać się za pośrednictwem chromosomów lub plazmidów. Może ona być indukowana lub konstytutywna. Bakterie odporne na makrolidy wytwarzają enzymy, które powodują metylację końcowej adeniny w rybosomalnym RNA i w konsekwencji hamowanie wiązania antybiotyku z rybosomem. Drobnoustroje odporne na makrolidy wykazują zazwyczaj krzyżową oporność na linkozamidy i streptograminę B, związaną z metylacją rybosomalnego miejsca wiązania. Klarytromycyna również należy do silnych substancji indukujących ten enzym. Poza tym makrolidy wywierają działanie bakteriostatyczne poprzez hamowanie transferazy peptydylowej rybosomów.

Całkowita oporność krzyżowa występuje między klarytromycyną, erytromycyną i azytromycyną. Gronkowce odporne na metycylinę i *Streptococcus pneumoniae* odporny na penicylinę są również odporne na makrolidy, w tym na klarytromycynę.

Stężenia graniczne

Poniżej przedstawiono kliniczne stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające organizmy wrażliwe od opornych, ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST, ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) 2010-04-27 (v 1.1)

		Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S</R>)												Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ^A S</R>		
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	<i>S. pneumoniae</i>	Inne gatunki <i>Streptococcus</i> spp.	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. meningitidis</i>		<i>Beztlenowe Gram-ujemne</i>	<i>Beztlenowe Gram-dodatnie</i>
Klarytromycyna ^{B,C}	RD	--	--	--	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	IE	1/32 ^D	0,25/ 0,5	--	--	--	--	IE

- A. Stężenia graniczne niezwiązane z poszczególnymi gatunkami zostały określone głównie na podstawie zależności PK/PD i nie zależą od rozkładu wartości MIC u poszczególnych gatunków. Odnoszą się jedynie do gatunków niewymienionych w tabeli czy przypisach. Jednak dane farmakodynamiczne potrzebne do obliczenia dla makrolidów, linkosamidów i streptogramin stężeń granicznych niezwiązanych z poszczególnymi gatunkami nie są odpowiednie, stąd oznaczenie „IE” (*istnieje zbyt mało dowodów potwierdzających, że lek działa na drobnoustroje z tej grupy*).
- B. Erytromycyna może być stosowana do oznaczania wrażliwości wymienionych bakterii na inne antybiotyki makrolidowe (azytromycyna, klarytromycyna i roksytromycyna)
- C. Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji *H. pylori* (MIC ≤0,25 mg/l dla wyodrębnionych dzikich szczepów).
- D. Związek między wartościami najmniejszego stężenia makrolidów hamującego wzrost *H. influenzae* a działaniem klinicznym jest niewielki. Dlatego też stężenia graniczne makrolidów i pochodnych antybiotyków ustalono na poziomie wartości klasyfikujących szczepy *H. influenzae* typu „dzikiego” do kategorii średnio wrażliwe.

Wrażliwość

Oporność niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od regionu geograficznego oraz czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, szczególnie wtedy, gdy lekooporność w danym regionie jest tak duża, że przydatność leku w pewnych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwość.

Gatunki zazwyczaj wrażliwe (tj. oporność <10% we wszystkich państwach członkowskich UE)
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Streptococcus</i> grupa F
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp.</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium spp.</i> inne niż <i>C. difficile</i>
Inne drobnoustroje
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej (tj. oporność $\geq 10\%$ w co najmniej 1 państwie członkowskim UE)
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus</i> grupa A, C, G
<i>Streptococcus</i> grupa B
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwy na metycylinę i oporny na metycylinę
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus</i> lub <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Gatunki o oporności wrodzonej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Enterococcus spp.</i>
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Fusobacterium spp.</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę przyjmowanej doustnie klarytromycyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu badano u dorosłych pacjentów i porównano z klarytromycyną 250 mg i 500 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Stopień wchłaniania był taki sam po podaniu takich samych dobowych dawek leku. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka, a metabolizm nie zmieniał się w żadnym przypadku po podaniu wielokrotnym dla któregośkolwiek z drobnoustrojów. Biorąc pod uwagę ten sam stopień wchłaniania, następujące dane uzyskane *in vitro* i *in vivo* dotyczą również postaci o przedłużonym uwalnianiu.

In vitro. Wyniki badań *in vitro* wykazały, 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.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Klarytromycyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie z udziałem układu cytochromu P450. Metabolizm następuje głównie przez N-dealkilację, utlenianie oraz stereospecyficzną hydroksylację w pozycji C14.

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. Jeśli dawkę klarytromycyny w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu zwiększono do 1000 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenia te wynosiły odpowiednio 2,4 µg/ml i 0,67 µg/ml. Okres półtrwania klarytromycyny w fazie eliminacji wynosił 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. Około 40% dawki klarytromycyny jest wydalone z moczem, a około 30% z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek. Osłabienie czynności nerek prowadzi do zwiększenia w osoczu stężenia klarytromycyny i jej czynnego metabolitu.

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 *cynomolgus*. 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

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu alginian
Sodu wapnia alginian
Laktoza jednowodna
Powidon K-30
Talk
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian

Otoczka

Wanilina

Opadry Yellow II 31F32870 o składzie:

laktoza jednowodna
hypromeloza (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
żelaza tlenek żółty (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

Opakowanie zawierające blistry z PVC/PVDC/Aluminium: 21 miesięcy.

Opakowanie zawierające blistry z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 24 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie zawierające blistry z PVC/PVDC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Opakowanie zawierające blistry z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera przezroczyste blistry z PVC/PVDC/Aluminium lub z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, zawierające po 1, 5, 6, 7, 10, 14 lub 20 tabletek. Blistry znajdują się w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceutical Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53,
00-113 Warszawa

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO