

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KLABION, 250 mg, tabletki powlekane

KLABION, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka zawiera 250 mg lub 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki o owalnym kształcie, dwustronnie wypukłe, w kolorze żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Klarytromycyna wskazana jest w leczeniu lekkich i średnio ciężkich zakażeń:

- zapaleń gardła i migdałków wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*,
- ostrego zapalenia zatok wywołanego przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci, wywołanego przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli wywołanego przez: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,
- zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*,
- niepowikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*,
- choroby wrzodowej dwunastnicy przebiegającej z zakażeniem *Helicobacter pylori* (w leczeniu skojarzonym z inhibitorami pompy protonowej i np. amoksycyliną),
- rozsianych zakażeń *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare* oraz w zapobieganiu uogólnionym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u pacjentów z obniżoną odpornością, a zwłaszcza zakażonych HIV.

Podczas doboru leku należy uwzględnić oficjalne, krajowe wytyczne dotyczące oporności bakterii oraz prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Klarytromycyna w postaci tabletek jest wskazana do stosowania u dorosłych oraz dzieci w wieku 12 lat i starszych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawki dla **dorosłych** są ustalone w zależności od rodzaju i ciężkości zakażenia.

- Zapalenie gardła i migdałków: 250 mg dwa razy na dobę przez 10 dni.
- Ostre zapalenie zatok szczękowych: 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli spowodowanego przez: *S. pneumoniae* lub *M. catarrhalis*: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni, *H. influenzae*: 500 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.

- Zapalenie płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.
- Niepowikłane zakażenia skóry: 250 mg dwa razy na dobę przez 7 do 14 dni.
- Zakażenia wywołane przez kompleks *Mycobacterium avium* (leczenie i zapobieganie): 500 mg dwa razy na dobę.
- W eradykacji *H. pylori* klarytromycynę stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami, w jednym z kilku schematów terapeutycznych, podając 500 mg klarytromycyny co 12 godzin przez 14 do 28 dni. U pacjentów, u których terapia klarytromycyną nie przyniosła rezultatów, należy wykonać test wrażliwości i ewentualnie wdrożyć inne leczenie.

Czas trwania leczenia wynosi zazwyczaj od 6 do 14 dni.

Dzieci w wieku 12 lat i starsze: dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: stosowanie klarytromycyny w postaci tabletek w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawki klarytromycyny w niewydolności wątroby. Jednak jeśli współistnieje ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezależnie od czynności wątroby, dawkę należy zmniejszyć o połowę lub wydłużyć przerwy między kolejnymi podaniami.

Sposób podawania

Klarytromycyna może być przyjmowana razem z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki można popić niewielką ilością wody lub mlekiem.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Równoczesne podawanie klarytromycyny i któregośkolwiek z następujących leków jest przeciwwskazane: astemizol, cyzapryd, pimozyd lub terfenadyna, ponieważ może spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca, w tym tachykardię komorową, migotanie komór oraz *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5). Równoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy jest przeciwwskazane ze względu na możliwą toksyczność alkaloidów sporyszu.

Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub niemiarowością komorową, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klarytromycyny nie należy stosować równocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), lowastatyną lub symwastatyną ze względu na ryzyko rabdomiolizy. Leki te należy odstawić w okresie podawania klarytromycyny (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom z hipokaliemią (ryzyko wydłużenia odstępu QT).

Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z zaburzeniami czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy przepisywać klarytromycyny pacjentkom w ciąży, chyba że dokonano starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, w szczególności w pierwszych trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Dlatego należy zachować ostrożność podając antybiotyk pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Należy także zachować ostrożność podając klarytromycynę pacjentom z, umiarkowanymi do ciężkich, zaburzeniami czynności nerek.

Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła wcześniej występować choroba wątroby lub mogli przyjmować inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Należy zalecić pacjentom, aby przerwali leczenie i zwrócili się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby wątroby, na przykład jadalowstręt, żółtaczkę, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość uciskowa w okolicy brzucha.

Donoszono o występowaniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym makrolidowych, którego przebieg może być zarówno lekki, jak i zagrażający życiu. W przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym klarytromycyny, donoszono o biegunce związanej z *Clostridium difficile* której nasilenie może obejmować łagodną biegunkę do zapalenia jelita grubego ze skutkiem śmiertelnym. Podawanie antybiotyków powoduje zmiany prawidłowej flory bakteryjnej jelita grubego, co może doprowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. W przypadku każdego pacjenta, który zgłasza się do lekarza z biegunką po przyjęciu antybiotyku, należy rozważyć występowanie tego typu biegunki. Konieczne jest przeprowadzenie starannego wywiadu, ponieważ donoszono, że biegunka związana z *Clostridium difficile* występuje ponad dwa miesiące po podaniu antybiotyków. W związku z tym należy rozważyć odstawienie klarytromycyny niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić badanie obecności bakterii oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy unikać podawania leków hamujących perystaltykę.

W przypadku pacjentów leczonych klarytromycyną donoszono o zaostrzeniu objawów miastonii.

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o toksyczności kolchicyny w przypadku równoczesnego stosowania klarytromycyny i kolchicyny, w szczególności u osób w wieku podeszłym. Działanie to obserwowano niekiedy u pacjentów z niewydolnością nerek. Donoszono o zgonie niektórych z tych pacjentów (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest podawanie równoczesne kolchicyny i klarytromycyny, należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują objawy kliniczne toksyczności kolchicyny.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, na przykład triazolamu i midazolamu (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i innych leków ototoksycznych, w szczególności aminoglikozydów. W okresie leczenia i po jego zakończeniu należy kontrolować czynność przedsionka i słuch.

Wskutek ryzyka wydłużenia odstępu QT należy klarytromycynę stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wieńcową serca, ciężką niewydolnością serca, hipomagnezemią, bradykardią (<50 uderzeń na minutę) lub przy równoległym podawaniu innych leków powodujących wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5). Nie wolno podawać klarytromycyny pacjentom z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub niemiaryowością komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Zapalenie płuc: W związku z pojawiającą się opornością *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe jest istotne, aby przy przepisywaniu klarytromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc przeprowadzić badania wrażliwości. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc należy podawać klarytromycynę w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: Zakażenia te powodują najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, przy czym oba gatunki mogą być odporne

na antybiotyki makrolidowe. Jest więc istotne, aby przeprowadzić badania wrażliwości. Jeśli nie jest możliwe podanie antybiotyków betalaktamowych (np. wskutek alergii), lekami pierwszego rzutu mogą być inne antybiotyki, np. klindamycyna. Uważa się obecnie, że antybiotyki makrolidowe można stosować w przypadku niektórych jedynie zakażeń skóry i tkanek miękkich, na przykład wywoływanych przez *Corynebacterium minutissimum* (łupież rumieniowy), trądziku i róży oraz w przypadku, gdy nie można podać penicyliny.

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, na przykład anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, należy natychmiast przerwać podawanie klarytromycyny i pilnie zastosować odpowiednie leczenie.

Klarytromycynę należy stosować ostrożnie przy równoległym podawaniu leków powodujących indukcję enzymu cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Równoczesne podawanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, donoszono o zwiększaniu przez klarytromycynę stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie donoszono o rzadkich przypadkach rhabdomyolizy. Należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe miopatii. Także u pacjentów przyjmujących atorwastatynę lub rozuwastatynę równocześnie z klarytromycyną donoszono o rzadkich przypadkach rhabdomyolizy. Jeśli atorwastatynę lub rozuwastatynę podaje się równocześnie z klarytromycyną, należy stosować najmniejsze możliwe dawki. Należy rozważyć dostosowanie dawki statyny lub zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez cytochrom CYP3A (np. fluwastatyny lub prawastatyny).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina: Równoczesne podawanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny może powodować znaczną hipoglikemię. W przypadku niektórych leków przeciwcukrzycowych, takich jak nateglinid, pioglitazon, repaglinid i rozyglitazon, może występować hamowanie enzymu cytochromu CYP3A przez klarytromycynę, co może powodować hipoglikemię w przypadku podawania równoczesnego. Zalecana jest staranna kontrola stężenia glukozy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku lub znacznego zwiększenia znormalizowanego czasu protrombinowego (INR) oraz czasu protrombinowego w przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i warfaryny (patrz punkt 4.5). W przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych należy często kontrolować INR i czas protrombinowy.

Podawanie wszelkich antybiotyków, na przykład klarytromycyny, w leczeniu zakażenia *H. pylori* może powodować selekcję organizmów opornych na lek.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, podawanie przez dłuższy czas może doprowadzić do kolonizacji przez znaczną liczbę bakterii i grzybów niewrażliwych. W przypadku nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Należy ponadto zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej między klarytromycyną a innymi antybiotykami makrolidowymi, a także linkomycyną i klindamycyną.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podawanie następujących leków **jest ściśle przeciwwskazane w związku z możliwością wystąpienia silnych interakcji lekowych:**

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i cyzapryd stwierdzano zwiększone stężenie cyzaprydu. Może to powodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca, w tym tachykardię komorową, migotanie komór oraz torsade de pointes. Podobne działania stwierdzano u pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3, Przeciwwskazania).

Donoszono o tym, że antybiotyki makrolidowe zmieniają metabolizm terfenadyny, co powoduje zwiększenie stężenia terfenadyny, sporadycznie związane z zaburzeniami rytmu serca, na przykład wydłużeniem odstępu QT, tachykardią komorową, migotaniem komór oraz *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3, Przeciwwskazania). W badaniu prowadzonym na 14 zdrowych ochotnikach równoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia metabolitu kwasu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, które nie doprowadziło do działania wykrywalnego klinicznie. Podobne działania stwierdzano w przypadku równoczesnego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Ergotamina/dihydroergotamina

Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzano, że równoczesne podawanie klarytromycyny oraz ergotaminy lub dihydroergotaminy wiązało się z ostrą toksycznością alkaloidów sporyszu przebiegającą ze skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Równoczesne podawanie klarytromycyny i tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Leki, które indukują CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec), mogą indukować metabolizm klarytromycyny. Może to doprowadzić do zmniejszenia stężenia klarytromycyny do wartości mniejszych od leczniczych i skutkować zmniejszeniem skuteczności. Konieczna może być ponadto kontrola stężenia induktora CYP3A w osoczu, które może się zwiększyć wskutek hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz także odpowiednie informacje o leku dla podawanego inhibitora CYP3A). Równoczesne podawanie ryfabutyiny i klarytromycyny prowadziło do zwiększenia stężenia ryfabutyiny i zmniejszenia stężenia klarytromycyny w surowicy, przy zwiększonym ryzyku zapalenia błony naczyniowej oka.

O następujących lekach wiadomo lub podejrzewa się ich wpływ na stężenie krążącej klarytromycyny; może być konieczne dostosowanie dawkowania klarytromycyny lub rozważenie innych możliwości terapeutycznych.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory metabolizmu cytochromu P450, na przykład efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna, mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i w ten sposób zmniejszać stężenie klarytromycyny w osoczu, zwiększając stężenie 14-OH-klarytromycyny, metabolitu, który także ma aktywność mikrobiologiczną. Ponieważ aktywność mikrobiologiczna klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny różni się w przypadku różnych bakterii, zamierzone działanie lecznicze może się zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i induktorów enzymów.

Flukonazol

Równoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) oraz pola powierzchni pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Stężenie aktywnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny w stanie stacjonarnym nie zmieniło się znacznie w wyniku równoczesnego podawania flukonazolu. Dostosowanie dawki klarytromycyny nie było konieczne.

Rytonawir

W badaniu farmakokinetyki wykazano, że równoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co osiem godzin oraz klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin spowodowało znaczne zahamowanie metabolizmu klarytromycyny. C_{max} klarytromycyny zwiększyło się o 31%, C_{min} zwiększyło się o 182%, zaś AUC zwiększyło się o 77% w przypadku równoczesnego podawania rytonawiru. Stwierdzono zasadniczo całkowite hamowanie tworzenia 14-OH-klarytromycyny. Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny dostosowanie dawkowania nie powinno być konieczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć następujące dostosowanie dawki: W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny (CL_{CR}) 30 do 60 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. W przypadku pacjentów z $CL_{CR} < 30$ ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75%. Dawek klarytromycyny większych od 1 g/dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

Podobne dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek, jeśli rytonawir stosuje się do wzmocnienia farmakokinetyki innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz punkt poniżej „Dwukierunkowe interakcje między lekami”).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A4

Równoczesne podawanie klarytromycyny, o której wiadomo, że powoduje hamowanie CYP3A, oraz leku metabolizowanego głównie przez CYP3A może powodować zwiększenie stężenia leku, co może doprowadzić do nasilenia lub wydłużenia czasu trwania działań leczniczych i niepożądanych leku podawanego równocześnie. Klarytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, którym podaje się inne leki, o których wiadomo, że są substratami enzymu CYP3A, szczególnie jeśli substrat CYP3A ma wąski margines bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

Należy rozważyć dostosowanie dawki oraz, w miarę możliwości, starannie kontrolować stężenia w surowicy leków metabolizowanych głównie przez CYP3A u pacjentów, którym równocześnie podaje się klarytromycynę.

Podjeżdza się, że następujące leki są lub mogą być metabolizowane przez ten sam izoenzym cytochromu CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopiryamid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Do leków oddziałujących za pośrednictwem podobnych mechanizmów związanych z innymi izoenzymami układu cytochromu P450 należą fenytoina, teofilina i walproinian.

Leki przeciwartymiczne

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o *torsade de pointes* występujących w przypadku równoczesnego przyjmowania klarytromycyny oraz chinidyny lub dizopiryamidu. Należy przeprowadzać badania elektrokardiograficzne w celu rozpoznania wydłużenia odstępu QT w okresie równoczesnego podawania klarytromycyny z tymi lekami. W okresie podawania klarytromycyny należy kontrolować stężenie chinidyny i dizopiryamidu w surowicy.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano równocześnie z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym osobom dorosłym. Stężenie omeprazolu w stanie stacjonarnym zwiększyło się (C_{max} , AUC_{0-24} i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 30%, 89% i 34%) przy równoczesnym podawaniu klarytromycyny. Średnia dobowo wartość pH w żołądku wynosiła 5,2, jeśli podawano sam omeprazol, i 5,7 w przypadku równoczesnego podawania omeprazolu z klarytromycyną.

Syldenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, co najmniej częściowo, przez CYP3A, który może być hamowany, jeśli równocześnie podaje się klarytromycynę. Równoczesne podawanie klarytromycyny oraz sydenafilu, tadalafilu lub wardenafilu spowoduje prawdopodobnie zwiększoną ekspozycję na inhibitor fosfodiesterazy. Jeśli sydenafil, tadalafil i wardenafil podaje się równocześnie z klarytromycyną, należy rozważyć zmniejszenie ich dawkowania.

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wskazują, że w przypadku podawania któregośkolwiek z tych leków z klarytromycyną występuje umiarkowane, jednak znamienne statystycznie ($p \leq 0,05$) zwiększenie stężenia krążącej teofiliny lub karbamazepiny. Konieczne może się okazać rozważenie zmniejszenia dawki.

Tolterodyna

Główną ścieżką metabolizmu tolterodyny jest izoforma 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak w podpopulacji pozbawionej CYP2D6 stwierdzono, że ścieżką metabolizmu jest CYP3A. Hamowanie CYP3A w tej podpopulacji powoduje znaczące zwiększenie stężenia tolterodyny w surowicy. W obecności inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, w populacji o zmniejszonym metabolizmie CYP2D6 może być konieczne zmniejszenie dawkowania tolterodyny.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Jeśli midazolam podawano równocześnie z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), AUC midazolu zwiększało się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać równoczesnego podawania midazolu drogą doustną i klarytromycyny. Jeśli midazolam podaje się dożylnie równocześnie z klarytromycyną, należy starannie kontrolować pacjenta, aby umożliwić dostosowanie dawki. Te same środki ostrożności obowiązują także w przypadku innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku benzodiazepin, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), mało prawdopodobna jest istotna klinicznie interakcja z klarytromycyną.

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o interakcjach leków oraz działaniach na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), np. senność i splątanie, w przypadku równoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie wystąpiły nasilone działania farmakologiczne na OUN.

Inne interakcje między lekami

Kolchicina

Kolchicina jest substratem CYP3A oraz transportera pompy lekowej, glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna oraz inne antybiotyki makrolidowe hamują CYP3A i Pgp. Jeśli klarytromycynę i kolchicynę podaje się jednocześnie, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może prowadzić do wzmożonej ekspozycji na kolchicynę. Należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują objawy kliniczne toksyczności kolchicyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem transportera pompy lekowej, glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna hamuje Pgp. Jeśli klarytromycynę i digoksynę podaje się jednocześnie, hamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do wzmożonej ekspozycji na digoksynę. Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i digoksynę. U niektórych pacjentów stwierdzono objawy kliniczne toksyczności digoksyny, w tym zaburzenia rytmu serca, które mogą prowadzić do śmierci. W przypadku równoczesnego podawania digoksyny i klarytromycyny należy starannie kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Jednoczesne podawanie drogą doustną klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV może prowadzić do zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna zakłóca wchłanianie podawanej jednocześnie drogą doustną zydowudyny, tej interakcji można zasadniczo zapobiec przez rozdzielanie dawek klarytromycyny i zydowudyny oraz uzyskanie 4-godzinnego odstępu między podaniem leków. Wydaje się, że ta interakcja nie występuje u pacjentów pediatrycznych z zakażeniem HIV przyjmujących klarytromycynę w zawiesinie z zydowudyną lub dideoksyinozyną. Ta interakcja jest mało prawdopodobna, jeśli klarytromycynę podaje się w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Pojawiły się doniesienia spontaniczne lub opublikowane, dotyczące interakcji inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami, o których nie sądzono, że są metabolizowane przez CYP3A (np. fenytoiną i walproinianem). Jeśli te leki podaje się równocześnie z klarytromycyną, zaleca się zbadanie ich stężenia w surowicy. Donoszono o zwiększonym stężeniu w surowicy.

Dwukierunkowe interakcje między lekami

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A; istnieją dowody na dwukierunkowe interakcje między lekami. Równoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (400 mg raz na dobę) powodowało 2-krotne zwiększenie ekspozycji na klarytromycynę i 70% zmniejszenie ekspozycji na 14-OH-klarytromycynę, przy 28% zwiększeniu AUC atazanawiru. Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek dostosowanie dawkowania nie powinno być konieczne. W przypadku pacjentów z umiarkowaną czynnością nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75% podając odpowiedni preparat klarytromycyny. Dawek klarytromycyny większych od 1000 mg/dobę nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami proteazy.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co powoduje dwukierunkowe interakcje między lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu, zaś itrakonazol może zwiększać stężenie klarytromycyny w osoczu. Należy starannie kontrolować, czy u pacjentów przyjmujących równocześnie itrakonazol i klarytromycynę nie występują objawy podmiotowe i przedmiotowe nasilonego lub wydłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami i inhibitorami CYP3A; istnieją dowody na dwukierunkowe interakcje między lekami. Równoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (miękkie kapsułki żelatynowe, 1200 mg trzy razy na dobę) 12 zdrowym ochotnikom doprowadziło do wartości AUC i C_{max} sakwinawiru w stanie stacjonarnym o 177% i 187% większych niż obserwowane w przypadku samego sakwinawiru. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu 40% większe niż obserwowane w przypadku samej klarytromycyny. Jeśli oba leki podaje się równocześnie przez ograniczony czas w badanych dawkach i postaciach, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Obserwacje na podstawie badań interakcji między lekami z użyciem preparatu w postaci miękkich kapsułek żelatynowych mogą nie być reprezentatywne wobec działań obserwowanych w przypadku sakwinawiru w postaci twardych kapsułek żelatynowych. Obserwacje na podstawie badań interakcji między lekami z użyciem samego sakwinawiru mogą nie być reprezentatywne wobec działań obserwowanych w przypadku podawania sakwinawiru/rytonawiru. Jeśli sakwinawir podaje się równocześnie z rytonawirem, należy uwzględnić potencjalne działanie rytonawiru na klarytromycynę.

Werapamil

W przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i werapamil stwierdzano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmie oraz kwasicę mleczanową.

4.6 Cięża i laktacja

Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży i karmienia niemowląt piersią. Na podstawie zmiennych wyników badań na myszach, szczurach, królikach i małpach nie można wykluczyć niepożądanego wpływu na rozwój zarodka i płodu. Nie zaleca się więc podawania leku w okresie ciąży, chyba że dokonano starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Klarytromycyna jest wydzielana do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent zamierza prowadzić pojazd lub obsługiwać maszynę, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zawrotów głowy, także o podłożu błędnikowym, splątania i dezorientacji po przyjęciu leku.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi i częstymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem klarytromycyny w populacji dorosłych oraz dzieci i młodzieży są ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty oraz zaburzenia smaku. Te działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie i pozostają zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b punktu 4.8).

Nie ma istotnych różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego w badaniach klinicznych między populacją pacjentów z wcześniej występującymi zakażeniami mykobakteriami i bez nich.

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu klarytromycyny.

Działania, które uznano za co najmniej potencjalnie powiązane z klarytromycyną, podano w podziale na klasyfikację układów i narządów oraz częstość w oparciu o następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$) częstość nieznana (działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu; nie można określić na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia, jeśli nasilenie można było ocenić.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza, zakażenia pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, róża, łupież rumieniowaty
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ¹ , eozynofilia ¹	Agranulocytoza, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk	Zaburzenia psychotyczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, zaburzenia marzeń sennych
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku, bóle głowy, zmiana smaku	Zawroty głowy, senność, drżenie	Drgawki, brak smaku, omamy węchowe, anosmia
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy o podłożu błędnikowym, pogorszenie słuchu, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Wydłużenie odstępu QT w obrazie EKG, kołatanie serca	<i>Torsade de pointes</i> , tachykardia komorowa
Zaburzenia naczyniowe				Krwotok
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka, jamy ustnej lub języka, rozdęcie brzucha ¹ , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Cholestaza ¹ , zapalenie wątroby ¹ , zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy ¹	Niewydolność wątroby, żółtaczka wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierna potliwość	Świąd, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka pękowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie ¹ , astenia, ból w klatce piersiowej ¹ , dreszcze ¹ , zmęczenie ¹	
Badania diagnostyczne			Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi ¹ , zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi ¹	Zwiększony znormalizowany czas protrombinowy, wydłużony czas protrombinowy, nieprawidłowe zabarwienie moczu

¹ Niepożądane działania leku podano jedynie dla preparatu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Donoszono o sporadycznych przypadkach zaburzeń wątroby, na przykład o zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, zapaleniu wątroby i (lub) cholestatycznym zapaleniu wątroby przebiegającym z żółtaczką lub bez. Te działania niepożądane mogą być ciężkie i są zazwyczaj przemijające. W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o niewydolności wątroby ze skutkiem śmiertelnym, zazwyczaj związanej z ciężkimi chorobami współistniejącymi i (lub) równoległym przyjmowaniem leków (patrz punkt 4.4).

W przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym klarytromycyny, donoszono o bieguncie związanej z *Clostridium difficile* (CDAD), której nasilenie może obejmować łagodną biegunkę do zapalenia jelita grubego ze skutkiem śmiertelnym – należy to szczególnie uwzględnić (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, na przykład anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, należy natychmiast przerwać podawanie klarytromycyny i pilnie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, donoszono o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, tachykardii komorowej i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Donoszono o występowaniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym klarytromycyny, którego przebieg może być zarówno lekki, jak i zagrażający życiu. Ważne jest zatem uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których po podaniu antybiotyku wystąpiła biegunka (patrz punkt 4.4).

W niektórych doniesieniach dotyczących rhabdmiolizy klarytromycynę podawano równocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o toksyczności kolchicyny w przypadku równoczesnego stosowania klarytromycyny i kolchicyny, w szczególności u osób w wieku podeszłym i (lub) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii, przy czym niektóre występowały u pacjentów przyjmujących równocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o interakcjach leków oraz działaniach na ośrodkowy układ nerwowy, np. senność i splątanie, w przypadku równoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie wystąpiły nasilone działania farmakologiczne na OUN (patrz punkt 4.5).

Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku lub znacznego zwiększenia znormalizowanego czasu protrombinowego (INR) oraz czasu protrombinowego w przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i warfaryny. W przypadku równoczesnego podawania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych należy często kontrolować INR i czas protrombinowy (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Donoszono o sporadycznych przypadkach zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem klarytromycyny nie został ustalony.

Szczególne grupy pacjentów: Działania niepożądane u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz podpunkt e).

d. Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat z użyciem klarytromycyny w zawieszynie dla dzieci. W związku z tym dzieciom w wieku poniżej 12 lat należy podawać klarytromycynę w zawieszynie dla dzieci.

Należy oczekiwać, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą identyczne jak u dorosłych.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

W przypadku pacjentów chorych na AIDS lub innych ze zmniejszoną odpornością, którym przez dłuższy okres podaje się duże dawki klarytromycyny w związku z zakażeniami mykobakteriami, rozróżnienie zdarzeń niepożądanych związanych prawdopodobnie z podawaniem klarytromycyny od podstawowych objawów zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) lub choroby współistniejącej było trudne.

U pacjentów dorosłych, którym podawano dawki dobowe 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej AspAT i aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy. Dodatkowe zdarzenia o małej częstotliwości obejmowały duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstość występowania była porównywalna w przypadku pacjentów, którym podawano 1000 mg i 2000 mg, oraz ogólnie około 3- do 4-krotnie większa u pacjentów przyjmujących całkowitą dawkę dobową klarytromycyny 4000 mg.

U pacjentów ze zmniejszoną odpornością przeprowadzono ocenę wartości laboratoryjnych analizując wartości poza zakresem znacznie wykraczającym poza prawidłowy (tzn. skrajna wartość graniczna niska lub wysoka) w przypadku określonego badania. Na podstawie tych kryteriów stwierdzono, że u około 2% do 3% pacjentów, którym podawano 1000 mg lub 2000 mg klarytromycyny na dobę, występowało znaczne nieprawidłowe zwiększenie aktywności AlAT i AspAT oraz nieprawidłowo mała liczba leukocytów i płytek krwi. U niskiego odsetka pacjentów w tych dwóch grupach dawkowania stwierdzono także zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi. Nieco częstsze występowanie wartości nieprawidłowych (wszystkie parametry oprócz leukocytów) stwierdzono w przypadku pacjentów, którym podawano 4000 mg na dobę.

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o tym, że można oczekiwać, iż przyjęcie dużej ilości klarytromycyny spowoduje objawy ze strony przewodu pokarmowego. Pacjent z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym w wywiadzie przyjął osiem gramów klarytromycyny – stwierdzono zmiany stanu umysłowego, zachowania paranoidalne, hipokaliemię i hipoksemię.

Działania towarzyszące przedawkowaniu należy leczyć przez szybkie usunięcie niewchłoniętego leku oraz leczenie podtrzymujące. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, nie należy oczekiwać istotnej zmiany stężenia klarytromycyny w surowicy w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 09

Klarytromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, pochodną erytromycyny.

Działa przeciwbakteryjnie hamując syntezę białka, po przyłączeniu się do podjednostki 50S rybosomu komórki bakteryjnej.

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*,

inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),

mykobakterie

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*:

tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*,

tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*,

beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*,

beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus,

inne bakterie

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez te bakterie nie jest jeszcze dostatecznie potwierdzona klinicznie.

Uwaga: Wytwarzanie beta-laktamazy nie powinno wpływać na aktywność klarytromycyny. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

Metabolit leku 14-hydroksyklarytromycyna wykazuje znaczącą aktywność przeciwbakteryjną. Na większość bakterii działa tak samo lub 1-2 razy słabiej niż związek macierzysty. Na *Haemophilus influenzae* metabolit działa dwa razy silniej niż klarytromycyna.

Klarytromycyna i 14-hydroksyklarytromycyna *in vitro* i *in vivo* działają addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna wynosi około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku zwiększa biodostępność klarytromycyny średnio o 25%. Ogólnie wzrost ten jest niewielki i przy zalecanym dawkowaniu ma niewielkie znaczenie kliniczne. Klarytromycynę można zatem podawać z jedzeniem lub na czczo.

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. Ilość antybiotyku związanego z białkiem zmniejsza się do 41%, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml (znacznie większe od stężenia terapeutycznego). Prawdopodobnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone.

In vivo

Badania na zwierzętach wykazały, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego było kilkakrotnie większe 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.

Osoby zdrowe

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2-3 dniach. W stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynosi około 1 µg/ml, a stężenie 14-hydroksyklarytromycyny 0,6 µg/ml. Okresy półtrwania związku macierzystego i aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 3-4 godziny i 5-6 godzin.

Po doustnym podawaniu klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę, maksymalne stężenie leku i aktywnego metabolitu w stanie stacjonarnym (C_{max}) następowało po podaniu piątej dawki. Po piątej i siódmej dawce średnie wartości C_{max} dla klarytromycyny wynosiły odpowiednio 2,7 i 2,9 µg/ml, a dla 14-hydroksyklarytromycyny wynosiły odpowiednio 0,88 i 0,83 µg/ml. Po dawce 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wynosił 4,5-4,8 godzin, a 14-hydroksyklarytromycyny 6,9-8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się.

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. Po jednorazowym, doustnym podaniu 250 mg lub 1,2 g klarytromycyny z moczem wydalone jest odpowiednio 37,9% lub 46% podanej dawki, a z kałem 40,2% lub 29,1%.

Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-hydroksyklarytromycyna szybko przenikają do tkanek i płynów ustrojowych. Ograniczone dane uzyskane od niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że po podaniu doustnym klarytromycyna nie osiąga istotnego klinicznie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. (U pacjentów z prawidłową barierą krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie klarytromycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło od 1 do 2% stężenia występującego w surowicy). Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilka razy większe niż w surowicy.

Stężenie (po podaniu 250 mg co 12 godz.)		
Rodzaj tkanki	Tkanka (µg/g)	Surowica (µg/ml)
Migdałek podniebienny	1,6	0,8
Płuca	8,8	1,7

Niewydolność wątroby

W badaniu porównującym grupę zdrowych dorosłych z grupą pacjentów z niewydolnością wątroby, podawano 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę przez dwa dni oraz pojedynczą dawkę 250 mg trzeciego dnia. Nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniem klarytromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz całkowitym klirensiem leku w obydwu grupach. Natomiast stężenia 14-hydroksyklarytromycyny w stanie stacjonarnym były znacznie niższe w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby. Zmniejszenie przemian metabolicznych klarytromycyny w wątrobie (14-hydroksylacja) było częściowo rekompensowane przez zwiększenie klirensu nerkowego, dzięki czemu stężenia leku w stanie stacjonarnym były porównywalne u pacjentów z niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Z badania tego wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ale prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność nerek

Porównywano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością nerek i niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stwierdzono zwiększenie stężenia w osoczu, okresu półtrwania, C_{max} i C_{min} oraz AUC klarytromycyny i jej 14-hydroksymetabolitu. Wartość stałej eliminacji K i wydalanie z moczem były zmniejszone. Różnica między tymi parametrami korelowała ze stopniem niewydolności nerek, tzn. im cięższa niewydolność nerek, tym bardziej istotna różnica (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzono badania, których celem było porównanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym mężczyznom i kobietom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym mężczyznom. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu w osoczu były wyższe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych. Nie było jednak różnic między obydwiema grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensiem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku pacjenta.

*Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium**

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów z wirusem HIV, leczonych klarytromycyną podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne jak u zdrowych osób. Podawanie większych dawek klarytromycyny, w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powodowało, że stężenia klarytromycyny były o znacznie większe niż po typowym dawkowaniu. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących 1 g i 2 g klarytromycyny na dobę w dwóch dawkach podzielonych, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2 - 4 $\mu\text{g/ml}$ oraz 5-10 $\mu\text{g/ml}$. Okres półtrwania był dłuższy niż u zdrowych osób, którym podawano zwykle stosowane dawki. Zwiększenie stężenia antybiotyku w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania, po podaniu większych dawek leku wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

Skojarzone leczenie omeprazolem

Badano farmakokinetykę klarytromycyny podawanej trzy razy na dobę w dawce 500 mg i omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę. Gdy podawano co 8 godzin wyłącznie klarytromycynę średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 3,8 ($\mu\text{g/ml}$), a C_{min} około 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC_{0-8} klarytromycyny wynosiła 22,9 $\mu\text{g/h/ml}$. Wartość T_{max} i okres półtrwania wynosiły odpowiednio 2,1 godziny i 5,3 godziny.

W tym samym badaniu, gdy podawano klarytromycynę z omeprazolem, obserwowano zwiększenie wartości AUC_{0-24} i okresu półtrwania omeprazolu. Średnia wartość AUC_{0-24} omeprazolu była o 89% większa, a średnia harmoniczna wartości $T_{1/2}$ o 34% większa, gdy omeprazol podawano razem z klarytromycyną, w porównaniu z wartościami oznaczonymi po podaniu wyłącznie omeprazolu. Natomiast C_{max} , C_{min} i AUC_{0-8} klarytromycyny w stanie stacjonarnym były większe odpowiednio o

10%, 27% i 15% w porównaniu do wartości uzyskanych w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

W stanie stacjonarnym, 6 godzin po podaniu, stężenie klarytromycyny w błonie śluzowej żołądka było około 25 razy wyższe w grupie otrzymującej klarytromycynę i omeprazol niż w grupie otrzymującej wyłącznie klarytromycynę. Sześć godzin po podaniu dawki średnie stężenie klarytromycyny w tkance żołądka było około 2 razy wyższe w przypadku podawania klarytromycyny z omeprazolem niż w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna tolerancja klarytromycyny u noworodków i młodych zwierząt jest podobna jak u osobników dorosłych, natomiast u młodych zwierząt obserwowano większą wrażliwość układu krwiotwórczego na skutki ostrego przedawkowania antybiotyku (spadek liczby erytrocytów, leukocytów i płytek).

U wszystkich badanych gatunków zwierząt laboratoryjnych klarytromycyna była hepatotoksyczna w dawkach 2-krotnie większych (szczury i małpy) lub zbliżonych (psy) do maksymalnych dawek stosowanych u ludzi (w przeliczeniu na mg/m² pc.).

Nefrotoksyczność obserwowano po dawkach 7-krotnie (szczury), 3-krotnie (psy) i 8-krotnie (małpy) przekraczających maksymalne dawki dla ludzi.

Zmętnienie rogówki obserwowano u psów i małp po dawkach odpowiednio: 12- i 8- krotnie przekraczających dawki maksymalne dla ludzi.

Z wielu wykonanych dla klarytromycyny testów mutagenności *in vitro* jedynie test aberracji chromosomowych dał w jednym z powtórzeń słaby wynik dodatni. Wyniki testu Ames'a były negatywne także dla metabolitów klarytromycyny.

Badania na szczurach obu płci, którym podawano klarytromycynę w dawce 1,3-krotnie większej od maksymalnej dopuszczalnej dawki dla człowieka (w przeliczeniu na kg/m² pc.) nie wykazały wpływu leku na płodność i zdolności reprodukcyjne zwierząt. Nie zanotowano niepożądanych działań w postaci zmiany cyklu płciowego, zmian płodności, wpływu na poród i liczbę potomstwa. Badania wykazały jednak niekorzystny wpływ klarytromycyny na rozwój płodu (patrz punkt 4.6).

Klarytromycyna w dużych dawkach powodowała poronienia u małp (dawki 2,4-krotnie większe od maksymalnych zalecanych dla ludzi) i królików (po dawkach 17-krotnie przekraczających maksymalne dawki dla ludzi).

Długoterminowe badania karcinogenności na zwierzętach nie zostały dotychczas przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana (Starch 1500)
Powidon 30
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna

Otoczka:

Hypromeloza
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek
Tween 80
Kwas sorbowy
Aromat waniliowy
Lak żółci chinolinowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Tabletki Klabion przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze poniżej 30°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania jednostkowe zawierają 10 lub 14 tabletek (2 blistry z PVC/PVDC/AL po 5 lub 7 tabletek), w pudełkach tekturowych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Tabletki z blisterów wyjmuje się przez wypchnięcie przez folię aluminiową.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg: Nr 8909
500 mg: Nr 8910

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

21.08.2001, 8.01.2005, 7.07.2006, 27.07.2007, 09.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO