

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane
Klabax, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

250 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg klarytromycyny.
500 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 500 mg klarytromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

Tabletki powlekane 500 mg są jasnożółte o owalnym kształcie, dwuwypukłe, z wytłoczonym napisem "C" na jednej stronie i „2” na drugiej stronie linii dzielącej i nacięte po obu stronach. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Klarytromycyna jest wskazana do stosowania u młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz u dorosłych.

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

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

Zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie zatok oraz zapalenie gardła.

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

Klarytromycyna jest również odpowiednia w przypadku leczenia zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego.

Klarytromycyna w obecności omeprazolu lub lanzoprazolu (leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego) jest wskazana również w leczeniu eradykacji zakażenia *H. pylori* u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy. (patrz punkt 4.2, „**Dawkowanie i sposób podawania**”).

Klarytromycyna wykazuje zazwyczaj działanie *in vitro* przeciwko następującym szczepom:

Bakterie gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę); *Streptococcus pyogenes* (grupy A beta-hemolizujące paciorkowców); alfa-hemolizujące paciorkowców (grupy *viridans*); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Bakterie gram-ujemne: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Inne mikroorganizmy: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Bakterie beztlenowe: wrażliwe na makrolidy *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klarytromycyna ma działanie bakteriobójcze wobec kilku szczepów bakteryjnych, są to: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* i *Campylobacter spp.*

Aktywność klarytromycyny przeciwko *H. pylori* jest większa przy obojętnym pH niż przy pH kwaśnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci z zakażeniem dróg oddechowych/skóry i tkanek miękkich

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to 250 mg dwa razy na dobę, chociaż może być zwiększona do 500 mg dwa razy na dobę w ciężkich zakażeniach. Zazwyczaj czas leczenia wynosi od 6 do 14 dni.

Młodzież w wieku powyżej 12 lat: dawkowanie tak jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Klarytromycyny w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Przeprowadzono badania kliniczne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej, dlatego też u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).

Eradykacja zakażenia *H. pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy (dorośli):

Zazwyczaj czas leczenia wynosi od 6 do 14 dni.

Terapia trójlekowa

Klarytromycyna (500 mg) dwa razy na dobę i lanzoprazol, 30 mg, dwa razy na dobę należy stosować z amoksylicyną, 1000 mg, dwa razy na dobę.

Terapia trójlekowa

Klarytromycyna (500 mg) dwa razy na dobę i lanzoprazol, 30 mg, dwa razy na dobę należy stosować z metronidazolem, 400 mg, dwa razy na dobę.

Terapia trójkłkowa

Klarytromycyna (500 mg) dwa razy na dobę i omeprazol, 40 mg, raz na dobę należy stosować z amoksycyliną, 1000 mg, dwa razy na dobę lub metronidazolem, 400 mg, dwa razy na dobę.

Terapia trójkłkowa

Klarytromycyna (500 mg) dwa razy na dobę należy stosować z amoksycyliną, 1000 mg, dwa razy na dobę i omeprazolem, 20 mg, raz na dobę.

Terapia dwulekowa

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 500 mg klarytromycyny trzy razy na dobę. Klarytromycynę należy podawać doustnie z omeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę.

Badanie podstawowe zostało przeprowadzone z omeprazolem podawanym w dawce 40 mg raz na dobę przez 28 dni.

Badania uzupełniające zostały przeprowadzone z omeprazolem w dawce 40 mg podawanym raz na dobę przez 14 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Dawkowanie jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tj. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien przekraczać 14 dni.

Sposób podawania:

Klabax może być podawany niezależnie od posiłków, ponieważ żywność, nie ma wpływu na stopień biodostępności (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Klabax jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia objawów toksyczności sporyszu.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd i terfenadyna, ponieważ może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz arytmie, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub nabyte potwierdzone wydłużenie odstępu QT) lub arytmia komorowa, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z tikagrelorem lub ranolazyną.

Klarytromycyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 (lowastatyną lub symwastatyną), z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomiolizy (patrz punkty 4.5).

Tak jak w przypadku innych silnych inhibitorów CYP3A4, klarytromycyny nie należy stosować

u pacjentów przyjmujących kolchicynę.

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

Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zaleca się zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego antybiotyku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek.

Zanotowano przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli cierpieć na choroby wątroby przed rozpoczęciem leczenia lub mogli przyjmować inne produkty lecznicze mające toksyczne działanie na wątrobę. Pacjentów należy poinstruować, aby zaprzestali terapii i skontaktowali się z lekarzem, jeżeli wystąpią u nich objawy choroby wątroby, w tym jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w przypadku stosowania prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, a jego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD*) odnotowano po przyjęciu prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Podanie antybiotyków zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. CDAD należy wziąć pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest przeprowadzenie starannego wywiadu, ponieważ występowanie CDAD odnotowano po ponad dwóch miesiącach po podawaniu antybiotyków. Dlatego też należy rozważyć zaprzestanie stosowania klarytromycyny bez względu na wskazanie, w jakim została podana. Należy przeprowadzić badanie obecności drobnoustrojów oraz wprowadzić odpowiednie leczenie. Należy unikać stosowania leków hamujących perystaltykę.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki toksyczności kolchicyny stosowanej w skojarzeniu z klarytromycyną, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, przy czym niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie klarytromycyny i kolchicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, takich jak triazolam i midazolam (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, w szczególności z aminoglikozydami. W okresie leczenia i po jego zakończeniu należy kontrolować czynność przedsionka i słuch.

Wydłużenie odstępu QT

Przedłużona repolaryzacja serca i wydłużenie odstępu QT, zwiększają ryzyko zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes* były obserwowane podczas leczenia makrolidami, w tym klarytromycyną (patrz punkt

4.8). W związku z tym klarytromycynę należy stosować ostrożnie u niżej wymienionych pacjentów, u których może wystąpić ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*):

- z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia lub klinicznie istotną bradykardią;
- z zaburzeniami elektrolitowymi (hipomagnezemia). Klarytromycyna nie może być stosowana u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkt 4.3);
- przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne stosowanie klarytromycyny z astemizolem, cyzaprydem, pimozydem i terfendyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3);
- klarytromycyny nie wolno stosować u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT lub arytmia komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Zapalenie płuc: W związku z pojawiającą się opornością *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, ważne jest, aby przepisując klarytromycynę w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc przeprowadzić badanie wrażliwości. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc, klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: Zakażenia te powodują najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, przy czym oba z nich mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest przeprowadzenie badania wrażliwości. Jeśli nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergią), lekami pierwszego wyboru mogą stać się inne antybiotyki, takie jak klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum*, trądziku i róży oraz gdy nie można zastosować penicyliny.

W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, należy natychmiast odstawić leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wprowadzić odpowiednią terapię.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny z lekami indukującymi CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny): Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i statyny odnotowano przypadki rabdomiolizy. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego zastosowania klarytromycyny i statyn, zaleca się przepisywanie najniższej zarejestrowanej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyny) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina: Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak sulfonilomoczniki) i (lub) insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i znacznego wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio, INR*) i wydłużenia czasu protrombinowego, gdy klarytromycyna jest podawana w skojarzeniu z warfaryną (patrz punkt 4.5). Należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe.

Zastosowanie antybiotyków, takich jak klarytromycyna, w leczeniu zakażenia *H. pylori* może powodować powstanie szczepów antybiotykoopornych.

Długotrwałe stosowanie klarytromycyny, podobnie jak innych antybiotyków, może doprowadzić do kolonizacji zwiększoną liczbą niewrażliwych bakterii i grzybów. W przypadku stwierdzenia nadkażenia należy wprowadzić odpowiednie leczenie.

Należy również zachować ostrożność w związku z możliwością wystąpienia oporności krzyżowej między klarytromycyną a innymi lekami makrolidowymi, a także linkomycyną i klindamycyną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

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

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

Ergotamina/dihydroergotamina

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te są w dużej mierze metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne leczenie klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, przez co wzrasta ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy u pacjentów przyjmujących klarytromycynę równocześnie z tymi statynami. Jeśli nie można uniknąć leczenia klarytromycyną, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastyny lub symwastyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę ze statynami. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania klarytromycyny ze statynami, zaleca się przepisanie najniższej zarejestrowanej dawki statyn. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyny). Pacjentów należy obserwować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów miopatii.

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze będące induktorami enzymu CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować, że stężenie klarytromycyny będzie poniżej stężenia terapeutycznego i doprowadzić do zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto, konieczne może być kontrolowanie stężenia induktora CYP3A w osoczu, ponieważ może ono być zwiększone z powodu hamującego wpływu klarytromycyny na CYP3A (patrz

również odpowiednie informacje o produkcie, dotyczące podawanego induktora CYP3A4). Jednoczesne stosowanie ryfabutyiny i klarytromycyny spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie stężenia w surowicy, a w efekcie zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

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

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyina i ryfapentyna

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

Etrawiryna

Etrawiryna zmniejszała wpływ klarytromycyny na organizm, jednak stężenie czynnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny było zwiększone. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna wykazuje słabsze działanie na kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), może zmienić się całkowite działanie produktu leczniczego na ten patogen. Z tego powodu w leczeniu zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego.

Flukonazol

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

Rytonawir

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

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

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A

Jednoczesne podawanie klarytromycyny, o której wiadomo, że hamuje CYP3A, z lekiem metabolizowanym głównie przez CYP3A może wiązać się ze zwiększeniem stężenia leku, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i występowanie działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku skojarzonego. Klarytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami enzymu CYP3A, w szczególności jeżeli substrat CYP3A

charakteryzuje się wąskim marginesem bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest w dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

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

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki lub grupy leków są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, patrz punkt 4.4), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np.: kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sildenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam, winblastyna i inne. Do leków wchodzących w interakcje o podobnych mechanizmach przy udziale innych izoenzymów układu cytochromu P450 zalicza się fenytoinę, teofilinę i walproinian.

Leki przeciwaritmiczne

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki hipoglikemii podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i dyzopiramidu. Z tego powodu, podczas skojarzonego podawania klarytromycyny i dyzopiramidu należy kontrolować stężenia glukozy we krwi.

Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina

Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych, takich jak nateglinid i repaglinid, może dojść do zahamowania CYP3A przez klarytromycynę, co może powodować hipoglikemię. Zaleca się staranne kontrolowanie stężeń glukozy.

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil i wardenafil

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

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wykazują umiarkowany, ale znaczący statystycznie ($p \leq 0,05$) wzrost stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy którykolwiek z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Tolterodyna

Metabolizm tolterodyny odbywa się głównie przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak u części populacji pozbawionej CYP2D6, metabolizm odbywa się przy udziale CYP3A. U tej części populacji, zahamowanie CYP3A prowadzi do znacząco wyższego stężenia tolterodyny

w surowicy. Konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w obecności inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, w populacji o zmniejszonym metabolizmie CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Jednoczesne podawanie midazolamu dożylnie z klarytromycyną (tabletki 500 mg dwa razy na dobę), zwiększyło AUC midazolamu 2,7-krotnie i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego stosowania doustnych postaci midazolamu i klarytromycyny. Jeśli midazolam podaje się dożylnie w skojarzeniu z klarytromycyną, należy dokładnie kontrolować pacjenta w celu dostosowania dawki. Należy zastosować te same środki ostrożności w stosunku do innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, w szczególności do triazolamu i alprazolamu. Istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji o znaczeniu klinicznym z klarytromycyną w przypadku innych benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

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

Inne interakcje

Aminoglikozydy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami ototoksycznymi, w szczególności z aminoglikozydami. Patrz punkt 4.4.

Kolchicina

Kolchicina jest substratem zarówno dla CYP3A jak i dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i kolchicyny, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Digoksyna

Digoksyna jest substratem dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna hamuje Pgp. Jeśli klarytromycyna i digoksyna podawane są jednocześnie, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększonego narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę. U niektórych pacjentów stwierdzono kliniczne objawy pokrywające się z objawami toksyczności digoksyny, w tym potencjalnie śmiertelne arytmie. Podczas jednoczesnego stosowania digoksyny z klarytromycyną należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

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

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia dotyczące interakcji inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami o których wiadomo, że nie są metabolizowane przez CYP3A (np. fenytoina

i walproinian). Zaleca się kontrolowanie stężeń tych leków w surowicy, jeżeli są podawane jednocześnie z klarytromycyną. Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia w surowicy.

Dwukierunkowe interakcje leków

Atazanawir

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

Antagoniści kanału wapniowego

Zaleca się zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego metabolizowanych przez CYP3A4 (np. werapamilu, amlodypiny, diltiazemu) ze względu na ryzyko hipotensji. Stężenia klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego w osoczu mogą zwiększać się ze względu na tę interakcję. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano hipotensję, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do dwukierunkowych interakcji między tymi lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu, jak i itrakonazol może zwiększać stężenie klarytromycyny w osoczu. Pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę należy ściśle obserwować w kierunku występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zwiększonego lub wydłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas podawania 12 zdrowym ochotnikom jednocześnie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) w stanie stacjonarnym wartości AUC i C_{max} sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki, gdy oba leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsulek miękkich i twardych mogą się różnić. 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 (patrz punkt 4.5, „Rytonawir”).

Klarytromycyna nie wpływa na działanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania klarytromycyny podczas karmienia piersią nie zostało ustalone.

Klarytromycyna przenika do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak informacji odnośnie wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, splątania i dezorientacji.

4.8 Działania niepożądane**a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

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

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

b) Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	Nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, nieżyt żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytemia ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			Reakcje rzekomooanafilaktyczne ¹ , nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk

				naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk, nerwowość ³	Zaburzenia psychiatryczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, nietypowe sny, mania
Zaburzenia nerwowe		Zaburzenia smaku, ból głowy, wypaczenie smaku	Utrata przytomności ¹ , dyskieneza ¹ , zawroty głowy, senność ⁶ , drżenie	Drgawki, utrata odczuwania smaku, omamy węchowe, utrata odczuwania zapachów, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w EKG ⁷ , skurcze przedwczesne serca ¹ , kołatanie serca	Zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> ⁷ , częstoskurcz komorowy ⁷ , migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych ¹		Krwotok ⁸
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płucny ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka ⁹ , wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha ⁴ , zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem gazów	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienia języka, przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy	Niewydolność wątroby ¹⁰ , żółtaczka miąższowa

			alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa ³	Zespół Stevensa-Johnsona ⁵ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , bóle mięśniowe ²	Rabdomioliza ^{2,11**} , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ¹ , zwiększone stężenie mocznika 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 , stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia ¹	Złe samopoczucie ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin ¹ , zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi ⁴ , zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego ⁸ , wydłużenie czasu protrombinowego ⁸ , nieprawidłowe zabarwienie moczu

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

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

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

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

^{5,7,9,10} Patrz punkt a)

^{6,8,11} Patrz punkt c)

* Ze względu na to, że te działania niepożądane są odnotowywane na ochotniczej grupie o nieustalonej wielkości, nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena ich częstości jak również ustalenia przypadkowego

związku z odpowiedzią na lek. Zakłada się, że czas przyjmowania produktu leczniczego przez daną grupę wynosił powyżej jednego miliarda dni klarytromycyny.

******W niektórych przypadkach rabdomiolizy, klarytromycyna była stosowana jednocześnie z innymi lekami (takimi jak statyny, fibraty, kolchicina lub allopuryinol), z którymi wiąże się ryzyko wystąpienia rabdomiolizy.

c) Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Szczególne populacje: Działania niepożądane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt e).

d) Dzieci i młodzież

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

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

e) Inne szczególne populacje

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

U dorosłych pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe wynoszące 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, wzrost aktywności w surowicy transaminazy kwasu szczawio-octowego (ang. *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, SGOT*) i transaminazy kwasu

pirogronowego w surowicy (ang. *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase, SGPT*). Ponadto, rzadko występowała duszność, bezsenność i suchość błon śluzowych jamy ustnej. Częstość występowania była porównywalna u pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg, ale u pacjentów otrzymujących całkowitą dobową dawkę klarytromycyny wynoszącą 4000 mg, częstość występowania była około 3 do 4 razy wyższa.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie zatrucia:

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie klarytromycyną.

Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć poprzez natychmiastowe usunięcie niewchłoniętego leku i zastosowanie ogólnego postępowania objawowego. Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, nie przewiduje się, aby hemodializa ani dializa otrzewnowa wpływała znacząco na stężenie klarytromycyny w surowicy. W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, np. wstrząs anafilaktyczny. Po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wprowadzić odpowiednie postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

Kod ATC: J01FA09

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy makrolidów. Przejawia działanie przeciwbakteryjne poprzez selektywne wiązanie się z podjednostką 50s rybosomów drobnoustrojów wrażliwych zapobiegając przemieszczaniu się aktywowanych aminokwasów. Hamuje to wewnątrzkomórkową syntezę białka w komórkach wrażliwych bakterii..

Metabolit klarytromycyny 14-hidroksy, produkt metabolizmu związku macierzystego, również ma działanie przeciwbakteryjne. Jego działanie jest słabsze niż związku macierzystego w stosunku do większości bakterii w tym *Mycobacterium spp.* Wyjątkiem są bakterie *Haemophilus influenza*, w przypadku których metabolit klarytromycyny 14-hidroksy działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.

Klarytromycyna wykazuje zazwyczaj działanie *in vitro* przeciwko następującym szczepom:

bakterie gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę); *Streptococcus pyogenes* (grupy A beta-hemolizujące paciorkowców); alfa-hemolizujące paciorkowców (grupy viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Bakterie gram-ujemne: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Inne mikroorganizmy: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Bakterie beztlenowe: wrażliwe na makrolidy *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klarytromycyna ma działanie bakteriobójcze wobec kilku szczepów bakteryjnych, są to:

Haemophilus influenzae; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* i *Campylobacter spp.*

Stężenia graniczne

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

Stężenia graniczne (MIC, mg/L)		
mikroorganizmy	wrażliwe ($\leq$)	oporne ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus</i> . (A, B, C, G)	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
grupy <i>Streptococcus viridans</i>	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l ¹	0,5 mg/l

¹Stężenia graniczne są oparte na epidemiologicznych wartościach odcięcia (ECOFFs), które odróżniają wyizolowane populacje typu dzikiego od tych z obniżonymi cechami odporności.

„IE” oznacza, że nie ma wystarczających dowodów na to, że rozważany gatunek jest podatny na leczenie klarytromycyną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

H. pylori wywołuje wrzody trawienne związane z nadmiernym wydzielaniem się kwasu, w tym wrzody dwunastnicy i wrzody żołądka odpowiednio u około 95% i 80% pacjentów zakażonych tym szczepem bakterii. *H. pylori* jest również głównym czynnikiem odpowiedzialnym za nawrót wrzodów dwunastnicy i wrzodów żołądka u tych pacjentów.

Klarytromycyna była stosowana u małej grupy pacjentów z innymi schematami leczenia. Możliwe interakcje kinetyczne nie zostały w pełni zbadane. Schematy te obejmowały:

klarytromycynę oraz tinidazol i omeprazol; klarytromycynę oraz tetracyklinę; subsalicylan bizmutu i ranitydynę; klarytromycynę oraz ranitydynę.

Badania kliniczne z zastosowaniem różnych schematów eradykacji *H. pylori* wykazały, że takie leczenie zapobiega nawrotom wrzodów.

Wchłanianie

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Mikrobiologicznie aktywny metabolit 14-hydroksy-klarytromycyna, powstaje wskutek efektu pierwszego przejścia. Klarytromycyna może być podawana niezależnie od posiłków ponieważ pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie klarytromycyny oraz tworzenie się metabolitu 14-hydroksy.

Dystrybucja

Klarytromycyna w niektórych tkankach osiąga stężenia, które są wielokrotnie wyższe niż stężenia we krwi krążącej. Zwiększone stężenia odnotowano zarówno w migdałkach, jak i w mięszu płuc.

W zakresie stężeń terapeutycznych klarytromycyna wiąże się z białkami osocza w 80%. Klarytromycyna również przenika do śluzu żołądkowego. Poziomy klarytromycyny w śluzie żołądka i tkankach żołądka są wyższe, w przypadku gdy klarytromycyna jest podawana z omeprazolem, niż w przypadku gdy jest podawana tylko klarytromycyna.

Metabolizm i wydalanie

Farmakokinetyka klarytromycyny nie jest liniowa, jednak stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2 dni od podania. Przy 250 mg dwa razy na dobę 15-20 % niezmienionego leku jest wydalone z moczem. Przy 500 mg dwa razy na dobę około 36% jest wydalone z moczem. 14 – hydroksyklarytromycyna jest głównym metabolitem w moczu i stanowi 10-15 % dawki. Większość pozostałej dawki wydalą się w kale, głównie z żółcią. 5-10 % leku macierzystego znajduje się w kale.

Stężenia klarytromycyny w osoczu zwiększają się podczas gdy klarytromycynę w dawce 500 mg podaje się trzy razy na dobę, w porównaniu do klarytromycyny w dawce 500 mg podawanej dwa razy na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach dawek wielokrotnych toksyczność była związana z wielkością dawki, długością leczenia i gatunkiem badanych zwierząt. Psy były bardziej wrażliwe niż naczelnie lub szczury. Najważniejsze objawy kliniczne w dawkach toksycznych obejmowały: wymioty, osłabienie, zmniejszenie apetytu i przyrostu na wadze, nasilone ślinienie się, odwodnienie i nadpobudliwość. U wszystkich gatunków najbardziej uszkodzonym narządem była wątroba. Hepatotoksyczność była wykrywalna przez występującą wczesną zmianę wyników testów wątrobowych. Zaprzymanie podawania leku na ogół powodowało poprawę wyników lub powrót do normy. Do innych, mniej uszkodzanych tkanek, należał żołądek, grasicca i inne tkanki limfatyczne, oraz nerki. W dawkach bliskich terapeutycznym, przekrwienie

spojówek i łzawienie wystąpiły tylko w przypadku psów. Przy podawaniu dużych dawek 400 mg/kg mc./dobę u niektórych psów i małych powstawały zmiany na rogówce i (lub) obrzęk.

Badania płodności i reprodukcji u szczurów nie wykazały działań niepożądanych. Badania teratogenności przeprowadzone na szczurach (Wistar – postać doustna i Sprague-Dawley – postać doustna i dożylna), królikach białych New Zeland oraz małpach *cynomolgus* nie wykazały teratogenności klarytromycyny. Jednak kolejne badanie na szczurach Sprague-Dawley wykazało rzadkie (6%) występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych, spowodowanych prawdopodobnie przez spontaniczną ekspresję zmian genetycznych. Dwa badania na myszach wykazały zmienną częstotliwość występowania (3-30%) rozszczepu podniebienia, a badania na małpach wykazały występowanie poronień, jednak jedynie po podaniu dawek, które były wyraźnie toksyczne dla matek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy
Substancja powlekająca: Opadry 20H 52875 zawierająca:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Glikol propylenowy
Wanilina
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żółcień chinolinowa (E 104), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Klabax, 500 mg, tabletki powlekane: pudełko kartonowe zawierające blistry z PVC/PVDC i aluminium zawierające po 1, 10, 1x10, 14, 20, 21, 30, 42, 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie ma szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg: Pozwolenie nr 12812
500 mg: Pozwolenie nr 12811

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2007.04.17 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.02.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.06.2016