

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lekoklar mite, 250 mg, tabletki powlekane
Lekoklar forte, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lekoklar mite

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 0,13 mmol (3,06 mg) sodu.

Lekoklar forte

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 0,27 mmol (6,12 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lekoklar mite

Ciemnożółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki (o wymiarach 15,6 x 7,9 mm).

Lekoklar forte

Jasnożółte, owalne tabletki powlekane (o wymiarach 18,8 x 8,8 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna jest wskazana u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez wrażliwe bakterie (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- bakteryjne zapalenie gardła
- ostre bakteryjne zapalenie zatok
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- lekkie lub umiarkowane pozaszpitalne zapalenie płuc
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego (np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej i róża).

Produkt leczniczy można również stosować w skojarzeniu z odpowiednim antybiotykiem i lekiem przeciwrzodowym w eradykacji *Helicobacter pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *H.pylori* (patrz punkt 4.2).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie klarytromycyny zależy od stanu klinicznego pacjenta i w każdym przypadku musi być ustalane przez lekarza.

Dorośli i młodzież (w wieku co najmniej 12 lat)

- Dawka standardowa: zwykle stosuje się 250 mg dwa razy na dobę.
- Leczenie z zastosowaniem dużej dawki (ciężkie zakażenia): w leczeniu ciężkich zakażeń zwykle stosowaną dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Tabletki klarytromycyny nie są odpowiednie do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniejszej niż 30 kg. Dla tych pacjentów dostępne są inne postacie farmaceutyczne (np. zawiesina). Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w zawieszynie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat.

U dzieci o masie ciała większej niż 30 kg stosuje się dawki zalecane dla dorosłych i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka jak u dorosłych.

*Eradykacja *H. pylori* u dorosłych*

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy spowodowaną przez zakażenie *H. pylori* klarytromycynę można stosować w ramach leczenia eradykacyjnego w dawce 500 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z amoksycyliną w dawce 1000 mg dwa razy na dobę i omeprazolem w dawce 20 mg dwa razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tzn. do 250 mg raz na dobę lub do 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Leczenie tych pacjentów nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Klarytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia klarytromycyną zależy od stanu klinicznego pacjenta. W każdym przypadku musi być ustalony przez lekarza.

- Leczenie trwa zazwyczaj od 6 do 14 dni.
- Leczenie należy kontynuować jeszcze przez co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące długość leczenia powinna wynosić co najmniej 10 dni w celu zapobiegania powikłaniom, takim jak gorączka reumatyczna i zapalenie kłębuszkowe nerek.
- Leczenie skojarzone w celu eradykacji zakażenia *H. pylori*, np. klarytromycyną w dawce 500 mg (dwie tabletki 250 mg lub jedna tabletki 500 mg) dwa razy na dobę w połączeniu z amoksycyliną 1000 mg dwa razy na dobę i omeprazolem 20 mg dwa razy na dobę, należy kontynuować przez 7 dni.

Sposób stosowania

Klarytromycynę można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Klarytromycyna jest przeciwwskazana u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, domperidon pimozyd i terfenadyna. Może to powodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem lub ranolazyną.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy lub dihydroergotaminy) jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zatrucia sporyszem (patrz punkt 4.5).

Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT (wrodzonym lub udokumentowanym nabytym) lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca (w tym również *torsade de pointes*) w wywiadzie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klarytromycyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), które podlegają znacznemu metabolizmowi z udziałem CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna) ze względu na ryzyko miopatii, w tym rhabdmiolizy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z zaburzeniami czynności nerek.

Klarytromycyny, tak jak innych silnych inhibitorów CYP3A4, nie należy stosować u pacjentów otrzymujących kolchicynę.

Jednoczesne podawanie klarytromycyny i stosowanie doustne midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobiecie w ciąży bez uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży (patrz punkt 4.6).

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

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie przez wątrobę, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania jej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ostrożność należy także zachować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.

Podczas stosowania klarytromycyny zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych oraz wątrobowokomórkowe i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej. Te zaburzenia czynności wątroby mogą być ciężkie i zwykle są odwracalne.

Notowano przypadki niewydolności wątroby zakończonej zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli mieć istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub mogą przyjmować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Pacjentom należy zalecić, aby przerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych rozwijającej się choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczkę, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych (w tym makrolidów) opisywano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD - *Clostridium*

difficile-associated diarrhoea), o nasileniu od lekkiej biegunki do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę jelita grubego, co może spowodować nadmierny wzrost *C. difficile*. Możliwość CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których po leczeniu antybiotykiem wystąpi biegunka. Konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta, gdyż przypadki CDAD opisywano po ponad 2 miesiącach od leczenia lekami przeciwbakteryjnymi. Dlatego należy rozważyć przerwanie leczenia klarytromycyną, niezależnie od wskazania do jej stosowania. Należy przeprowadzić badania mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzenia produktu do obrotu o toksycznym działaniu kolchicyny stosowanej jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Niektóre z doniesień dotyczyły pacjentów z niewydolnością nerek. U pewnej liczby pacjentów działanie to zakończyło się zgonem (patrz punkt 4.5). Jednoczesne zastosowanie klarytromycyny i kolchicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, takich jak triazolam i podawany dożylnie lub podpoliczkowo (na śluzówkę jamy ustnej) midazolam (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i innych produktów leczniczych o działaniu ototoksycznym, zwłaszcza aminoglikozydów. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i narządu słuchu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania makrolidów (w tym klarytromycyny) obserwowano wydłużenie fazy repolaryzacji serca i odstępu QT, stwarzające ryzyko zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ze względu na to, że wymienione niżej sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*), klarytromycynę należy stosować ostrożnie u następujących pacjentów:

- z chorobą niedokrwinną serca, z ciężką niewydolnością serca, z zaburzeniami przewodzenia lub istotną klinicznie bradykardią
- z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipomagnezemia. Klarytromycyny nie wolno stosować u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkt 4.3)
- przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z astemizolem, cyzaprydem, pimozydem i terfenadyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Klarytromycyny nie wolno stosować u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT bądź z komorowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, krótkoterminowe ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym klarytromycyny. Przepisując klarytromycynę należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Zapalenie płuc

Ze względu na narastającą oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy ważne jest zbadanie wrażliwości bakterii przed przepisaniem klarytromycyny do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z odpowiednimi dodatkowymi antybiotykami.

Zakażenie skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego

Zakażenia te są najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a oba gatunki bakterii mogą być odporne na makrolidy. Dlatego ważne jest przeprowadzenie badania wrażliwości. Jeśli nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu uczulenia), lekiem pierwszego wyboru może być inny antybiotyk, taki jak klindamycyna. Obecnie uznaje się, że makrolidy odgrywają rolę w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywołanych przez maczugowce *Corynebacterium minutissimum*, trądziku pospolitego i róży oraz wtedy, gdy nie można zastosować penicyliny.

W razie ciężkich, ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, poważne niepożądane reakcje skórne (np. ostra uogólniona osutka krostkowa [ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP], zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi [ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS]), leczenie klarytromycyną należy natychmiast przerwać i pilnie zastosować odpowiednie leczenie.

Klarytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze indukujące izoenzym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i statyny zgłaszano występowanie rabdomiolizy. Należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie statyny w najmniejszej zarejestrowanej dawce. Można rozważyć podanie statyny, której metabolizm nie zależy od enzymu CYP3A (np. fluwastatyny), patrz punkt 4.5.

Leki przeciwcukrzycowe podawane doustnie/insulina

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i podawanych doustnie leków hipoglikemizujących (takich jak pochodne sulfonilomocznika) i (lub) insuliny może spowodować znaczną hipoglikemię. Zaleca się ścisłe kontrolowanie glikemii (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe podawane doustne

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i warfaryny niesie ryzyko ciężkiego krwotoku i znaczącego zwiększenia wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) oraz wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość obu wskaźników.

Każde leczenie przeciwdrobnoustrojowe, np. klarytromycyną, w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, może spowodować wzrost opornych drobnoustrojów.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe leczenie klarytromycyną może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

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

Lekoklar mite i Lekoklar forte zawierają sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie następujących produktów leczniczych jest ściśle przeciwwskazane ze względu na możliwość ciężkich skutków interakcji lekowych

Astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd i terfenadyna

U pacjentów otrzymujących jednocześnie cyzapryd i klarytromycynę notowano zwiększone stężenie cyzaprydu. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, włącznie z częstoskurczem komorowym, migotaniem komór i zaburzeniami rytmu typu *torsade de pointes*. Podobne działania obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Istnieją doniesienia, że makrolidy zmieniają metabolizm terfenadyny, prowadząc do zwiększenia jej stężenia i sporadycznie do związanych z tym zaburzeń rytmu serca, takich jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W jednym badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny skutkowało dwu- trzykrotnym zwiększeniem stężenia w osoczu kwasowego metabolitu terfenadyny i wydłużeniem odstępu QT, ale bez żadnych klinicznie widocznych objawów. Podobne działanie obserwowano po jednoczesnym podaniu astemizolu i innych makrolidów.

Ergotamina/dihydroergotamina

Doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że jednoczesne stosowanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie sporyszem, które charakteryzuje się skurczem naczyń krwionośnych i niedokrwieniem kończyn oraz innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Skojarzone stosowanie klarytromycyny i tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustnie podawany midazolam

Podczas jednoczesnego podawania midazolamu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), AUC midazolamu po doustnym podaniu zwiększyło się 7-krotnie. Jednoczesne doustne podawanie midazolamu i klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4), gdyż obie te statyny są w znaczącym stopniu metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, zwiększając ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. Przypadki rabdomiolizy odnotowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i statyny. Jeśli leczenie klarytromycyną jest konieczne, należy na ten okres przerwać stosowanie lowastatyny lub symwastatyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę ze statynami. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie statyny w najmniejszej zarejestrowanej dawce. Można rozważyć podanie statyny, której metabolizm nie zależy od enzymu CYP3A (np. fluwastatyny). Należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii.

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Leki indukujące enzym CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Na skutek tego stężenie klarytromycyny może nie osiągnąć poziomu terapeutycznego, co skutkuje zmniejszoną jej skutecznością. Ponadto, może być konieczne kontrolowanie stężenia w osoczu danego induktora CYP3A, gdyż może się ono zwiększać na skutek hamowania aktywności CYP3A przez klarytromycynę (należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanego induktora CYP3A). Jednoczesne podawanie ryfabutyny i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyny i zmniejszenie stężenia klarytromycyny w surowicy, a także zwiększało ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka.

Następujące substancje czynne wpływają lub przypuszczalnie wpływają na stężenie klarytromycyny we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory metabolizmu z udziałem enzymów układu cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna, mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i zmniejszyć w ten sposób jej stężenie w osoczu, z jednoczesnym zwiększeniem stężenia jej aktywnego mikrobiologicznie metabolitu, 14-OH-klarytromycyny. Ponieważ aktywność mikrobiologiczna klarytromycyny i jej hydroksymetabolitu jest różna wobec różnych bakterii, zamierzony efekt leczniczy może być słabszy podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i induktorów enzymów.

Etawiryna

Etawiryna zmniejszała działanie klarytromycyny na organizm, ale stężenie czynnego metabolitu, 14-hydroksyklarytromycyny, było zwiększone. Ponieważ aktywność 14-hydroksyklarytromycyny wobec kompleksu *Mycobacterium avium* (MAC) jest mniejsza, możliwa jest zmiana całkowitej aktywności wobec tego patogenu. Dlatego w celu leczenia zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie leku innego niż klarytromycyna.

Flukonazol

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg/dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie o 33% średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i o 18% pola powierzchni pod krzywą (AUC). Stężenia w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu (14-OH-klarytromycyny) nie zmieniały się znacząco. Modyfikacja dawki klarytromycyny nie jest konieczna.

Rytonawir

Badanie farmakokinetyczne wykazało, że rytonawir (200 mg podawanych co osiem godzin) znacząco hamuje metabolizm jednocześnie stosowanej klarytromycyny (500 mg podawanych co 12 godzin). Podczas jednoczesnego stosowania obu leków wartości C_{max} , C_{min} i AUC klarytromycyny zwiększały się odpowiednio o 31%, 182% i 77%. Odnotowano niemal całkowite zahamowanie wytwarzania 14-OH-klarytromycyny. Ze względu na duże okno terapeutyczne klarytromycyny zmniejszenie jej dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć następujące zmiany dawki: u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%, a u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%. Dawka klarytromycyny stosowanej z rytonawirem nie powinna być większa niż 1g na dobę. Podobną modyfikację dawki należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których rytonawir stosowany jest jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz niżej dwukierunkowe interakcje lekowe).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z enzymem CYP3A

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny, która jest inhibitorem CYP3A, z lekiem metabolizowanym głównie przez enzym CYP3A, może powodować zwiększenie jego stężenia i w konsekwencji nasilenie lub wydłużenie zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych produktu leczniczego. Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących substraty enzymu CYP3A: astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd i terfenadynę, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca, w tym tachykardii komorowej, migotania komór i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.4). Przeciwwskazane jest także stosowanie klarytromycyny z pochodnymi sporyszu, doustnie podawanym midazolamem, inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi głównie przez izoenzym CYP3A4 (np. lowastatyna i symwastatyna), kolchicyną, tikagrelorem i ranolazyną (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny z innymi lekami, o których wiadomo, że są substratami enzymu CYP3A, szczególnie jeśli substrat ma wąski margines bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten enzym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę można rozważyć dostosowanie dawkowania i, kiedy to możliwe, należy ściśle monitorować stężenia w osoczu leków metabolizowanych głównie przez enzym CYP3A. Leki lub klasy leków, które są lub przypuszczalnie

są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A obejmują (ale lista ta nie jest kompletna): alprazolam, karbamazepinę, cylostazol, cyklosporynę, dyzopiramid, iburutynib, metyloprednizolon, midazolam (podawany dożylnie), omeprazol, doustne antykoagulanty (np. warfaryna), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), chinidynę, ryfabutyne, syldenafil, syrolimus, takrolimus, triazolam i winblastynę. Innymi lekami oddziałującymi w podobny sposób przez inne izoenzymy w ramach układu cytochromu P450 są fenytoina, teofilina i walproinian.

Leki przeciwartmyczne

W okresie po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu opisywano zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i chinidynę lub dyzopiramid. Należy monitorować zapis elektrokardiogramu w celu wykrycia wydłużenia odstępu QT podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z tymi lekami. W trakcie leczenia klarytromycyną należy kontrolować stężenia chinidyny i dyzopiramidu w surowicy.

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu zgłaszano przypadki hipoglikemii podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i dyzopiramidu. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Leki przeciwcukrzycowe podawane doustnie/insulina

Klarytromycyna może zahamować aktywność enzymu CYP3A i w konsekwencji spowodować hipoglikemię, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z niektórymi lekami hipoglikemizującymi, takimi jak nateglinid i repaglinid. Zaleca się ściśle kontrolowanie glikemii.

Omeprazol

Zdrowym dorosłym osobom podawano klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg/dobę). Jednoczesne podawanie klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (zwiększenie wartości C_{max} , AUC_{0-24} i $t_{1/2}$ odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia wartość pH w żołądku w ciągu 24 godzin wynosiła 5,2 po podaniu samego omeprazolu i 5,7, gdy omeprazol podawano razem z klarytromycyną.

Syldenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, przy udziale CYP3A, a aktywność tego enzymu może być hamowana przez jednocześnie stosowaną klarytromycynę. Skojarzone stosowanie klarytromycyny z syldenafilem, tadalafilami i wardenafilem mogłoby spowodować zwiększenie ekspozycji na inhibitor fosfodiesterazy. Zmniejszenie dawek syldenafilu, tadalafilu i wardenafilu należy rozważyć podczas jednoczesnego podawania tych leków z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielkie, ale znaczące statystycznie ($p \leq 0,05$) zwiększenie stężenia krążącej teofiliny lub karbamazepiny, gdy którykolwiek z tych produktów leczniczych był podawany jednocześnie z klarytromycyną. Może być konieczne rozważenie zmniejszenia ich dawki.

Tolterodyna

W głównym szlaku metabolizmu tolterodyny uczestniczy izoenzym 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6), jednak w podgrupie populacji pozbawionej aktywności CYP2D6 metabolizm ten katalizuje CYP3A. U tych osób zahamowanie aktywności CYP3A powoduje znacząco większe stężenie tolterodyny w surowicy. U osób słabo metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 może być konieczne zmniejszenie dawki tolterodyny stosowanej razem z inhibitorami CYP3A, takimi jak klarytromycyna.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano jednocześnie z tabletkami klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolamu zwiększała się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego stosowania klarytromycyny i midazolamu w postaci doustnej. Pacjenta, który otrzymuje jednocześnie klarytromycynę i dożylny midazolam należy uważnie kontrolować i w razie konieczności dostosować dawkę. Podanie substancji czynnej

midazolamu na śluzówkę jamy ustnej, które umożliwiłoby ominięcie przedukładowej eliminacji substancji czynnej, prawdopodobnie będzie skutkować interakcją podobną do obserwowanej raczej po dożylnym niż po doustnym podaniu midazolamu. Te same środki ostrożności należy zachować w przypadku innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, zwłaszcza triazolamu i alprazolamu. Klinicznie istotna interakcja benzodiazepin, w których eliminacji nie uczestniczy CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) z klarytromycyną jest mało prawdopodobna.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu o działaniach na ośrodkowy układ nerwowy (w postaci np. senności i splątania) w wyniku interakcji klarytromycyny i triazolamu. Zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują objawy nasilonego działania farmakologicznego na OUN.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Antybiotyki aminoglikozydowe

Doradza się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i innych produktów leczniczych o działaniu ototoksycznym, zwłaszcza aminoglikozydów (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A, jak i białka transportowego Pgp (P-glikoproteiny). Wiadomo, że klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe hamują aktywność CYP3A i Pgp. Jeśli klarytromycyna i kolchicyna stosowane są jednocześnie, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może spowodować zwiększenie ekspozycji na kolchicynę (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Digoksyna

Digoksynę uznaje się za substrat dla białka transportowego Pgp (P-glikoproteiny). Wiadomo również, że klarytromycyna hamuje Pgp. Jeśli klarytromycyna i digoksyna podawane są jednocześnie, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może spowodować zwiększenie ekspozycji na digoksynę. Zwiększenie stężenia w surowicy digoksyny stosowanej jednocześnie z klarytromycyną obserwowano również po wprowadzeniu produktu do obrotu. U niektórych pacjentów występowały objawy kliniczne toksycznego działania digoksyny, w tym zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie digoksyną i klarytromycyną należy uważnie kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Jednoczesne stosowanie doustnej klarytromycyny i zydowudyny u dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV może prowadzić do zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna zakłóca wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, działania takiego można w znacznym stopniu uniknąć przez zastosowanie 4-godzinnej przerwy między podaniem obu leków. Opisaną interakcji nie notowano u dzieci z zakażeniem HIV, które otrzymywały klarytromycynę w zawiesinie razem z zydowudyną lub didezoksyinozyną. Wystąpienie tej interakcji jest mało prawdopodobne po podaniu klarytromycyny w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia o interakcjach inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami, które nie są metabolizowane przez CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Zaleca się oznaczenie stężenia tych leków w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z klarytromycyną. Notowano zwiększone stężenia w surowicy.

Dwukierunkowe interakcje lekowe

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A. Dowiedziono ich dwukierunkowej interakcji. Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (400 mg raz na dobę) powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na klarytromycynę i zmniejszenie o 70% ekspozycji na 14-OH-klarytromycynę oraz zwiększenie o 28% wartości AUC atazanawiru. Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny nie jest

konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%, a przy wartości klirensu kreatyniny <30 ml/min dawkę tę należy zmniejszyć o 75%, stosując klarytromycynę w odpowiedniej postaci farmaceutycznej. Nie należy stosować klarytromycyny w dawkach dobowych większych niż 1000 mg razem z inhibitorami proteazy.

Antagoniści kanału wapniowego

Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego podawania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego metabolizowanych przez CYP3A4 (tj. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko niedociśnienia tętniczego. W wyniku tej interakcji możliwe jest zwiększenie stężenia w osoczu klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do ich dwukierunkowej interakcji. Oba leki mogą wzajemnie zwiększać swoje stężenie w osoczu. Pacjentów otrzymujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe nasilonego lub przedłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami i inhibitorami CYP3A. Dowiedziono ich dwukierunkowej interakcji. Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych w dawce 1200 mg trzy razy na dobę) dwunastu zdrowym ochotnikom spowodowało, że wartości AUC i C_{max} sakwinawiru w stanie stacjonarnym były o 177% i 187% większe niż po podaniu samego sakwinawiru. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były o około 40% większe niż po podaniu samej klarytromycyny. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jeśli oba leki stosowane są przez ograniczony czas w badanych dawkach i postaciach. Obserwacje dokonane podczas badań interakcji z zastosowaniem sakwinawiru w miękkich kapsułkach żelatynowych mogą nie być reprezentatywne dla działań sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Podobnie obserwacje z badań interakcji przeprowadzonych z użyciem samego sakwinawiru mogą nie odpowiadać działaniu notowanemu podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Jeśli sakwinawir podawany jest razem z rytonawirem, należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w czasie ciąży. Zmienne dane z badań na myszach, szczurach, królikach i małpach wskazują, że nie można wykluczyć niepożądanego wpływu klarytromycyny na rozwój zarodka i płodu. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia piersią. Klarytromycyna przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu klarytromycyny na płodność u ludzi. Badania płodności u szczurów nie wykazały żadnych dowodów na szkodliwe działanie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed podjęciem wykonywania tych czynności należy wziąć pod uwagę

możliwość wystąpienia zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego, splątania i dezorientacji.

Zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej i często notowanymi reakcjami niepożądanymi związanymi z leczeniem klarytromycyną zarówno u dorosłych, jak i dzieci i młodzieży były ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty i zaburzenia smaku. Działania te były na ogół lekkie i odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b w punkcie 4.8).

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono znaczących różnic częstości tych niepożądanych reakcji żołądkowo-jelitowych między pacjentami, którzy przebyli lub nie przebyli zakażenia prątkami.

b. Tabelaryczne podsumowanie reakcji niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszane w okresie 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 lub zmodyfikowanym uwalnianiu.

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem klarytromycyny uznano za co najmniej możliwy, wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością, stosując następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (działania niepożądane występujące po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu; ich częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (jeśli istniała możliwość oceny nasilenia).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej ¹ , drożdżyca, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytopenia ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			Reakcja rzekomoanafilaktyczna ¹ , nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczyń ruchomy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszony apetyt	
Zaburzenia psychiczne		Bezsensowność	Lęk, nerwowość ³	Zaburzenie psychotyczne, stan splątania, depersonalizacja,

				depresja, mania, dezorientacja, omamy, nietypowe sny
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku, ból głowy	Utrata przytomności ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność ⁶ , drżenie	Drgawki, brak smaku, zaburzenia węchu, brak węchu, parestezja
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, osłabiony słuch, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , Wydłużenie odstępu QT w EKG ¹ , skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy, migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych ¹		Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płucny ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , żołądkowo-przełykowa choroba refluksowa ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, rozdęcie brzucha ⁴ , zaparcie, suchość w jamie ustnej, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem gazów	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Zastój żółci ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴	Niewydolność wątroby, żółtaczką wątrobowo-komórkowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa ³	Ciężkie skórne działania niepożądane ([ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR], np. ostra uogólniona osutka krostkowa [ang. <i>acute generalised</i>

				<i>exanthematous pustulosis</i> , AGEP]), Zespół Stevensa-Johnsona ⁵ , toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , ból mięśni ²	Rabdomioliza ^{2,6} , 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 , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia ¹	Złe samopoczucie ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , odczucie zmęczenia ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowy stosunek albumin do globulin ¹ , zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej ⁴ , zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej ⁴	Zwiększona wartość INR, wydłużony czas protrombinowy, nieprawidłowa barwa moczu

¹ Działania niepożądane zgłaszane tylko dla leku w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

² Działania niepożądane zgłaszane tylko dla leku w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

³ Działania niepożądane zgłaszane tylko dla leku w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

⁴ Działania niepożądane zgłaszane tylko dla leku w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

^{5,6} patrz Opis wybranych reakcji niepożądanych

*Ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie i pochodzą z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości czy ustalenie związku przyczynowego z przyjmowaniem produktu leczniczego. Szacuje się, że pacjentów przyjmujących klarytromycynę każdego dnia jest więcej niż miliard.

c. Opis wybranych reakcji niepożądanych

W niektórych doniesieniach o wystąpieniu rabdomiolizy klarytromycyna była podawana jednocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano interakcje lekowe i ich wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i splątanie) po jednoczesnym zastosowaniu klarytromycyny i triazolamu. Wskazana jest obserwacja pacjenta w kierunku wystąpienia objawów nasilonego działania na OUN (patrz punkt 4.5).

Odnotowano rzadkie przypadki stwierdzenia obecności w stolcu tabletek o przedłużonym uwalnianiu z klarytromycyną. Wiele z nich dotyczyło pacjentów z anatomicznymi (w tym ileostomią lub kolostomią) lub czynnościowymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ze skróconym czasem pasażu żołądkowo-jelitowego. W kilku doniesieniach pozostałości tabletek pojawiły się w kontekście biegunki. Zaleca się, aby u pacjentów, u których w stolcu pojawiają się pozostałości tabletek i u których nie nastąpiła poprawa stanu, zastosować klarytromycynę w innej postaci farmaceutycznej (np. w zawieszynie) lub inny antybiotyk. Szczególne grupy pacjentów: Reakcje niepożądane u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz podpunkt e).

d. Dzieci

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zastosowano klarytromycynę w postaci zawiesiny doustnej. Dlatego tę postać leku należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie ma wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów wieku poniżej 18 lat.

Należy się spodziewać, że częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci będzie taka sama, jak u dorosłych.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

U pacjentów z AIDS i u innych pacjentów ze zmniejszoną odpornością leczonych przez długi czas dużymi dawkami klarytromycyny z powodu zakażeń prątkami, często trudno odróżnić działania niepożądane potencjalnie spowodowane podawaniem klarytromycyny od objawów zespołu nabytego braku odporności wywołanego przez HIV lub od współistniejącej choroby.

Reakcjami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi przez dorosłych pacjentów otrzymujących klarytromycynę w całkowitej dawce dobowej 1000 mg i 2000 mg były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcie z oddawaniem gazów, ból głowy, zaparcie, zaburzenia słuchu, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. Ponadto rzadko występowała duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstości tych zdarzeń były porównywalne u pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg, ale u pacjentów przyjmujących klarytromycynę w dawce dobowej 4000 mg występowały zazwyczaj około 3 do 4 razy częściej.

U pacjentów z zaburzoną odpornością analizowano te wyniki badań laboratoryjnych, które znacznie wykroczyły poza wartości prawidłowe (np. bardzo wysoka lub niska granica) dla danego parametru. Przy uwzględnieniu tych kryteriów, u około 2 do 3% pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce dobowej 1000 mg lub 2000 mg stwierdzono znacząco zwiększone aktywności AlAT i AspAT oraz nieprawidłowo małą liczbę krwinek białych oraz płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów obu tych grup stwierdzono również zwiększone stężenie azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Nieprawidłowe wartości wszystkich parametrów (z wyjątkiem liczby krwinek białych) notowano nieznacznie częściej u pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce dobowej 4000 mg.

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

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Według doniesień przyjęcie znacznych ilości klarytromycyny może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U jednego pacjenta z zaburzeniem dwubiegunowym w wywiadzie przyjęcie ośmiu gramów klarytromycyny spowodowało zmianę stanu psychicznego, zachowanie paranoidalne, hipokaliemię i hipoksemię.

Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć przez niezwłoczne usunięcie niewchłoniętego leku i wdrożenie leczenia podtrzymującego. Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, nie przewiduje się, aby hemodializa lub dializa otrzewnowa wpływała znacząco na stężenie klarytromycyny w surowicy. W razie przedawkowania leczenie klarytromycyną należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy. Kod ATC: J01FA09

Mechanizm działania

Klarytromycyna, półsyntetyczna pochodna erytromycyny, wywiera działanie przeciwbakteryjne przez wiązanie się z podjednostką 50S rybosomu wrażliwych bakterii i hamuje syntezę białek w ich komórkach. Klarytromycyna działa silnie bakteriobójczo na różne tlenowe i beztlenowe bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Minimalne stężenia hamujące (MIC) klarytromycyny są na ogół dwukrotnie mniejsze niż wartości MIC erytromycyny.

Metabolit klarytromycyny – pochodna 14-hydroksy, również ma działanie przeciwbakteryjne. Wartości MIC tego metabolitu są równe lub dwa razy większe niż MIC związku macierzystego. Wyjątek stanowi *Haemophilus influenzae*, wobec którego 14-hydroksy metabolit jest 2 razy bardziej aktywny od związku macierzystego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Klarytromycyna podlega rozległej dystrybucji do tkanek i płynów ustrojowych. Ze względu na znaczące przenikanie do tkanek, jej stężenie w komórkach jest większe niż w surowicy.

Nie ustalono jednoznacznie najistotniejszych parametrów farmakodynamicznych, które pozwoliłyby przewidzieć aktywność makrolidów. Czas, w którym stężenie klarytromycyny utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) może najlepiej korelować z jej skutecznością. Jednak zastosowanie parametrów odnoszących się do stężenia w osoczu może nie prognozować dokładnie skuteczności w przypadku zakażeń układu oddechowego ze względu na większe niż w osoczu stężenia klarytromycyny osiągnięte w tkankach dróg oddechowych i płynie na powierzchni śródbłonna.

Mechanizm oporności

Mechanizmy oporności na antybiotyki makrolidowe obejmują zmianę docelowego miejsca wiązania na rybosomach lub modyfikację i (lub) aktywne usuwanie antybiotyku z komórki.

W rozwoju oporności mogą uczestniczyć chromosomy lub plazmidy; oporność może być indukowalna

lub konstytutywna. Bakterie odporne na makrolidy wytwarzają enzymy, które powodują metylację resztek adeniny w RNA rybosomów, hamując w konsekwencji wiązanie antybiotyku z rybosomem. Bakterie odporne na makrolidy wykazują na ogół krzyżową oporność na linkozamidy i streptograminy grupy B na skutek metylacji miejsca wiązania na rybosomach. Klarytromycyna również należy do silnych induktorów enzymu metylazy. Ponadto makrolidy działają bakteriostatycznie, hamując aktywność peptydylotransferazy rybosomów.

Istnieje pełna krzyżowa oporność między klarytromycyną, erytromycyną i azytromycyną. Gronkowce odporne na metycylinę i oksacylinę (MRSA) oraz szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę są odporne na wszystkie dostępne obecnie antybiotyki beta-laktamowe i makrolidy, takie jak klarytromycyna.

Stężenia graniczne

Niżej wymieniono stężenia graniczne, wyróżniające drobnoustroje wrażliwe i odporne na klarytromycynę, według EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility) w wersji 1.2 z 20.12.2010 roku:

Patogeny	Stężenia graniczne klarytromycyny związane z gatunkiem bakterii ^{B,C}	
	Wrażliwe ≤ (mg/l)	Oporne > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^D	0,25	0,5
Inne paciorkowce	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe (oprócz <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	-	-
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii ^A	IE	IE

- A Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii ustalano głównie na podstawie danych PK/PD i są one niezależne od rozkładu wartości MIC dla poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko w przypadku gatunków niewymienionych w tabeli lub odnośnikach. Jednak dane farmakodynamiczne do obliczenia niezwiązanych z gatunkiem stężeń granicznych makrolidów, linkozamin i streptogramin nie są mocne, stąd oznaczenie „IE” (ang. insufficient evidence).
- B W celu ustalenia wrażliwości wymienionych bakterii na inne makrolidy (azytromycynę, klarytromycynę i roksytromycynę) można zastosować dane dla erytromycyny.
- C Klarytromycynę stosuje się w eradykacji *H.pylori* (MIC ≤0,25 mg/l dla izolowanych typowych szczepów).
- D Korelacja między wartościami MIC antybiotyków makrolidowych wobec *H.influenzae* a skutkami klinicznymi jest niewielka. Z tego względu ustalone stężenia graniczne makrolidów i pokrewnych antybiotyków zaliczyły typowe szczepy *H.influenzae* do kategorii pośredniej wrażliwości.
- IE Brak wystarczających dowodów na to, że wymienione gatunki mogą być leczone tym rodzajem antybiotyku.

Klarytromycynę stosuje się w eradykacji *H.pylori*. Wartość MIC ≤0,25 µg/ml została określona przez

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) jako stężenie graniczne dla szczepów wrażliwych.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> grupy F
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Bakterie beztlenowe <i>Clostridium</i> spp. inne niż <i>C. difficile</i>
Inne drobnoustroje <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophila psitacci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Enterococcus</i> spp. ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe i oporne na metycylinę ⁺) <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Streptococcus</i> grup A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{*+}
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Haemophilus influenzae</i> [§] <i>Helicobacter pylori</i>
Bakterie beztlenowe <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Drobnoustroje z wrodzoną opornością
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe <i>Fusobacterium</i> spp.
Inne drobnoustroje <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

W niektórych krajach UE szczepy ze zmniejszoną wrażliwością występują z częstością $\geq 10\%$.

* Gatunki, wobec których wykazano skuteczność w badaniach klinicznych (dla wrażliwych szczepów).

+ Wskazuje gatunki, wśród których dużą oporność (np. większą niż 50%) obserwowano na jednym lub więcej obszarów/krajów/regionów Unii Europejskiej.

§ Stężenia graniczne makrolidów i pokrewnych antybiotyków ustalono tak, aby typowe szczepy

H. influenzae zaliczone były do kategorii pośredniej wrażliwości.

Inne informacje

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

Większość dostępnych danych klinicznych z kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych wskazuje, że klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innym antybiotykiem, np. amoksycyliną lub metronidazolem oraz np. omeprazolem (podawanym w odpowiedniej dawce) przez 7 dni zapewnia >80% eradykację *H.pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy. Zgodnie z oczekiwaniami, znacząco słabszą eradykację obserwowano u pacjentów, od których izolaty *H.pylori* wykazywały początkową oporność na metronidazol. Dlatego przy wyborze odpowiedniego schematu leczenia eradykacyjnego zakażenia *H. pylori* należy brać pod uwagę informację na temat rozpowszechnienia oporności na danym terenie i lokalne wytyczne terapeutyczne. Ponadto u pacjentów z utrzymującym się zakażeniem należy rozważyć możliwość rozwoju wtórnej oporności na lek przeciwbakteryjny (jeśli szczepy bakterii początkowo wykazywały wrażliwość) przy wyborze nowego schematu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego (głównie w jelicie czczym), ale podana doustnie podlega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Całkowita biodostępność tabletki klarytromycyny o mocy 250 mg wynosi około 50%. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie, ale nie wpływa na biodostępność, dlatego tabletki klarytromycyny można podawać niezależnie od posiłków. Ze względu na budowę chemiczną (6-O-metyloerytromycyna) klarytromycyna jest prawie oporna na rozkład przez kwas solny w żołądku. Największe stężenia klarytromycyny w osoczu, wynoszące 1 do 2 µg/ml, obserwowano u dorosłych po doustnym podaniu 250 mg dwa razy na dobę. Po podaniu klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę największe stężenie w osoczu wynosiło 2,8 µg/ml.

Po podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę aktywny mikrobiologicznie metabolit 14-hydroksylowy uzyskuje największe stężenie w osoczu 0,6 µg/ml. Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 2 dni podawania leku.

Dystrybucja

Klarytromycyna przenika łatwo do różnych kompartmentów, a szacowana objętość dystrybucji wynosi 200-400 l. Klarytromycyna osiąga w niektórych tkankach stężenia kilkakrotnie większe niż we krwi. Zwiększone stężenia stwierdzono zarówno w ścięgnach, jak i w tkance płucnej. Klarytromycyna przenika również do śluzówki żołądka.

Klarytromycyna w stężeniach leczniczych wiąże się z białkami osocza w około 70%.

Metabolizm i wydalanie

Klarytromycyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Opisano trzy metabolity: N-demetyloklarytromycynę, dekladnozyloklarytromycynę i 14-hydroksyklarytromycynę.

Farmakokinetyka klarytromycyny jest nieliniowa ze względu na wysycenie metabolizmu wątrobowego po podaniu dużych dawek leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę wynosi od 2 do 4 godzin i wydłuża się do 5 godzin po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę. Okres półtrwania czynnego 14-hydroksylowego metabolitu po podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę wynosi od 5 do 6 godzin.

Okolo 20-40% klarytromycyny wydalana jest w postaci niezmienionej w moczu. Odsetek ten zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Dodatkowo 10-15% wydalane jest w moczu jako 14-hydroksylowy metabolit. Pozostała część wydalana jest z kałem. Niewydolność nerek jest przyczyną zwiększenia

stężenia klarytromycyny w osoczu, jeśli dawka leku nie zostanie zmniejszona. Oszacowany całkowity klirens osoczowy wynosi około 700 ml/min (11,7 ml/s), a klirens nerkowy około 170 ml/min (2,8 ml/s).

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: zmniejszona wydolność nerek powoduje zwiększenie w osoczu stężenia klarytromycyny i jej czynnego metabolitu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających 4 tygodnie badaniach na zwierzętach wykazano, że działanie toksyczne klarytromycyny jest zależne od dawki i czasu leczenia. U wszystkich gatunków zwierząt pierwsze objawy działania toksycznego obserwowano w wątrobie, a u psów i małp uszkodzenia pojawiały się w ciągu 14 dni. Nie jest znana dokładna wielkość ogólnoustrojowej ekspozycji, przy której występuje takie działanie toksyczne, ale dawki toksyczne (300 mg/kg mc./dobę) były na pewno większe niż zalecane dawki lecznicze u ludzi. Innymi tkankami, które podlegały toksycznemu działaniu klarytromycyny, były m.in. żołądek, grasicca i inne tkanki limfoidalne, a także nerki. Tylko u psów podanie prawie leczniczych dawek powodowało zapalenie spojówek i łzawienie. Po podaniu dawki 400 mg/kg mc./dobę u niektórych psów i małp wystąpiło zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki. Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały genotoksycznego działania klarytromycyny.

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania klarytromycyny.

Badania toksycznego wpływu na rozród wykazały, że klarytromycyna podawana dożylnie królikom w dawce dwukrotnie większej od dawki klinicznej i podawana doustnie małpom w dawce 10-krotnie większej od dawki klinicznej zwiększała częstość samoistnych poronień. Dawki te związane były z działaniem toksycznym na organizm matki. W badaniach na szczurach nie obserwowano działania embriotoksycznego ani teratogenego. Jednak w dwóch badaniach obserwowano wrodzone wady dotyczące układu sercowo-naczyniowego u szczurów po podaniu dawki 150 mg/kg mc./dobę. U myszy po podaniu dawek 70 razy większych od dawki klinicznej częstość rozszczepienia podniebienia wahała się od 3 do 30%.

Obecność klarytromycyny stwierdzano w mleku samic w okresie laktacji.

U trzydniowych myszy i szczurów wartości LD₅₀ stanowiły prawie połowę wartości u dorosłych zwierząt. Profil toksyczności u młodych zwierząt był podobny do stwierdzanego u dorosłych osobników, chociaż w niektórych badaniach opisywano zwiększenie działania nefrotoksycznego u noworodków szczura. U młodych zwierząt notowano również nieznaczne zmniejszenie liczby erytrocytów, płytek krwi i leukocytów.

Nie badano rakotwórczego działania klarytromycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Hypromeloza
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E 171)

Hydroksypropyloceluloza
Sorbitanu monooleinian
Żółcień chinolinowa (E 104)
Wanilina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Tabletki 250 mg: 7, 10, 12, 14 lub 21 tabletek powlekanych

Tabletki 500 mg: 7, 10, 14 lub 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lekoklar mite Pozwolenie nr: 19782

Lekoklar forte Pozwolenie nr: 19783

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.02.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2017 r.

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

10.09.2020 r.