

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lekoklar, 125 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Lekoklar, 250 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lekoklar, 125 mg/5 ml

1 ml przygotowanej zawiesiny doustnej zawiera 25 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).
5 ml zawiesiny doustnej zawiera 125 mg klarytromycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każde 5 ml gotowej do użycia zawiesiny zawiera 2,4 g sacharozy.

Lekoklar, 250 mg/5 ml

1 ml przygotowanej zawiesiny doustnej zawiera 50 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).
5 ml zawiesiny doustnej zawiera 250 mg klarytromycyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każde 5 ml gotowej do użycia zawiesiny zawiera 2,4 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Granulat o barwie białej do beżowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lekoklar jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat w leczeniu następujących ostrych i przewlekłych zakażeń wywołanych przez wrażliwe bakterie:

- zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie migdałków i (lub) zapalenie gardła, gdy zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych nie jest właściwe;
- ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych, takie jak pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie zatok i zaostrenie przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego.

W skojarzeniu z odpowiednim schematem leczenia przeciwbakteryjnego i lekiem przeciwrzodowym w celu eradykacji *Helicobacter pylori* u dorosłych pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *H.pylori* (patrz punkt 4.2).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli i młodzież

Dawka standardowa: zwykle stosuje się 250 mg dwa razy na dobę.

Leczenie dużą dawką (ciężkie zakażenia): w leczeniu ciężkich zakażeń zwykle stosowaną dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę.

Eliminacja *Helicobacter pylori* u dorosłych

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy związaną z zakażeniem *H.pylori* klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę stanowi element terapii trójlekowej pierwszego rzutu. Należy uwzględnić krajowe zalecenia dotyczące eradykacji *Helicobacter pylori*.

Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek

Maksymalną zalecaną dawkę należy zmniejszać proporcjonalnie do stopnia zaburzenia czynności nerek.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o połowę do 250 mg na dobę, a w najcięższych zakażeniach do 250 mg dwa razy na dobę. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien być dłuższy niż 14 dni.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat

Zalecana dawka wynosi 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Lekoklar, 125 mg/5 ml, granulata do sporządzania zawiesiny doustnej:

Masa ciała	Wiek	Dawkowanie
8 – 11 kg	1 – 2 lata	2,5 ml dwa razy na dobę
12 – 19 kg	2 – 4 lata	5,0 ml dwa razy na dobę
20 – 29 kg	4 – 8 lat	7,5 ml dwa razy na dobę
30 – 40 kg	8 – 12 lat	10,0 ml dwa razy na dobę

Lekoklar, 250 mg/5 ml, granulata do sporządzania zawiesiny doustnej:

Masa ciała	Wiek	Dawkowanie
12 – 19 kg	2 – 4 lata	2,5 ml dwa razy na dobę
20 – 29 kg	4 – 8 lat	3,75 ml dwa razy na dobę
30 – 40 kg	8 – 12 lat	5 ml dwa razy na dobę

Dawkę dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 8 kg należy ustalać na podstawie masy ciała.

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w zawieszynie. Dlatego dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny otrzymywać klarytromycynę w tej postaci (granulata do sporządzania zawiesiny doustnej).

Doświadczenie dotyczące leczenia dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy jest ograniczone.

Nie dowiedziono skuteczności produktu leczniczego w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę (tzn. do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę), a leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Czas trwania leczenia

Długość leczenia produktem Lekoklar zależy od stanu klinicznego pacjenta, ale w każdym przypadku musi ustalić to lekarz.

- Leczenie dzieci do 12 lat trwa zazwyczaj od 5 do 10 dni.
- Leczenie dorosłych i młodzieży trwa zazwyczaj od 6 do 14 dni.
- Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- Leczenie zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące) powinno trwać co najmniej 10 dni.
- Leczenie skojarzone w celu eradykacji zakażenia *H. pylori* (np. klarytromycyną 500 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z amoksyycyną 1000 mg dwa razy na dobę i omeprazolem 20 mg dwa razy na dobę) należy kontynuować przez 7 dni.

Sposób stosowania

Przed podaniem granulatu należy rozpuścić w wodzie (patrz punkt 6.6). Do podania przygotowanej zawiesiny należy użyć strzykawki miarowej z PE/PP lub polipropylenowej łyżki dozującej.

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej pozostały w jamie ustnej może mieć gorzki posmak. Można temu zapobiec, jedząc lub pijąc cokolwiek bezpośrednio po przyjęciu zawiesiny.

Klarytromycynę można podawać niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność klarytromycyny, a tylko nieznacznie opóźnia początek jej wchłaniania.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Lekoklar jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na substancję czynną, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z następującymi lekami: astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd i terfenadyna, gdyż może to spowodować 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 typu *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 w udziale CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna), ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdmiolizy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Lekoklar nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią lub hipomagnezemią, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT).

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

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

u pacjentów przyjmującym kolchicynę.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie przez wątrobę, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania antybiotyku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a także 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 mogą mieć istniejącą wcześniej chorobę wątroby lub mogą przyjmować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Pacjentom należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych rozwijającej się choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha, przerwali leczenie i skontaktowali się z lekarzem.

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 zakończonego zgonem 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 zastosowania leków przeciwbakteryjnych. 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 wprowadzeniu 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 obu produktów leczniczych 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. 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. łupieżu rumieniowego wywołanego przez *Corynebacterium minutissimum*, trądziku pospolitego i róży oraz w przypadkach, gdy nie można zastosować penicyliny.

W razie wystąpienia 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 pobudzające aktywność izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a jej stosowanie z innymi statynami wymaga ostrożności. Istnieją doniesienia o wystąpieniu rhabdmiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i statyny. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe miopatii i stosować statynę w najmniejszej zarejestrowanej dawce. Należy 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 doustnych leków hipoglikemizujących (takich jak pochodne sulfonylomocznika) i (lub) insuliny może spowodować znaczną hipoglikemię. Zaleca się ściśle kontrolowanie glikemii (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie

Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i istotnego zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość obu wskaźników.

Każde leczenie przeciwbakteryjne, np. klarytromycyną, w celu eradykacji *H. pylori* może spowodować pojawienie się opornych drobnoustrojów.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie klarytromycyny może spowodować nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii lub grzybów. W razie nadkażenia należy odstawić klarytromycynę i zastosować odpowiednie leczenie.

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

Klarytromycyna jest inhibitorem izoenzymu CYP3A4, dlatego jednoczesne jej stosowanie z produktami leczniczymi metabolizowanymi w znacznym stopniu przez ten izoenzym należy ograniczyć do sytuacji, gdy jest to ściśle wskazane (patrz punkt 4.5).

Możliwe jest zaostrzenie lub nasilenie objawów miastonii.

Lekoklar zawiera sacharozę i sól

Produkt leczniczy zawiera 2,4 g sacharozy w 5 ml gotowej do użycia zawiesiny. Należy to uwzględnić u pacjentów z cukrzycą.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 powodowało dwu- do trzykrotnego zwiększenie stężenia w osoczu kwasowego metabolitu terfenadyny i wydłużenie odstępu QT, ale bez klinicznie widocznych objawów. Podobne działania 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 powoduje 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 punkt 4.3), gdyż statyny te są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4 i jednoczesne stosowanie z klarytromycyną powoduje zwiększenie ich stężenia w osoczu, zwiększając ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Istnieją doniesienia o wystąpieniu rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i te statyny. Jeśli leczenie klarytromycyną jest konieczne, należy w tym czasie wstrzymać stosowanie lowastatyny lub symwastatyny.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny ze statynami. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy podawać statynę w najmniejszej zarejestrowanej dawce. Należy rozważyć podanie statyny, której metabolizm nie zależy od enzymu CYP3A (tj. fluwastatyna). Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe miopatii.

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.3).

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze indukujące izoenzym CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Na skutek tego stężenie klarytromycyny może nie osiągnąć poziomu terapeutycznego, co zmniejsza jej skuteczność. Ponadto może być konieczne kontrolowanie stężenia danego induktora CYP3A w osoczu, 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 ryfabutyliny i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyliny i zmniejszenie stężenia klarytromycyny w surowicy wraz ze zwiększeniem ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

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

Etrawiryna

Etrawiryna zmniejsza ekspozycję na klarytromycynę, ale zwiększa stężenie jej czynnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny. Ponieważ metabolit ten wykazuje mniejszą aktywność wobec prątków z rodzaju *Mycobacterium* (*Mycobacterium avium complex*, MAC), zmniejszenie może się całkowita aktywność wobec tego patogenu. Dlatego w leczeniu zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie innych antybiotyków niż klarytromycyna.

Flukonazol

U 21 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę zwiększało o 33% średnie minimalne stężenie klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i o 18% pole powierzchni pod krzywą (AUC). Stężenie w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu (14-OH-klarytromycyny) nie zmieniało się znacząco. Modyfikacja dawki klarytromycyny nie jest konieczna.

Rytonawir

W badaniu farmakokinetycznym wykazano, że rytonawir (200 mg co 8 godzin) znacząco hamuje metabolizm jednocześnie podawanej klarytromycyny (500 mg co 12 godzin). Podczas jednoczesnego stosowania zwiększały się wartości C_{max} , C_{min} i AUC odpowiednio o 31%, 182% i 77%. Odnotowano niemal całkowite zahamowanie wytwarzania czynnego metabolitu, 14-OH klarytromycyny. Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny zmniejszenie jej dawki nie jest prawdopodobnie konieczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie 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%. Podczas stosowania rytonawiru dawka dobowo jednocześnie stosowanej klarytromycyny nie powinna być większa niż 1 g.

Podobną modyfikację dawki należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których rytonawir stosowany jest z innymi inhibitorami proteazy HIV jako lek nasilający właściwości farmakokinetyczne, w tym z atazanawirem i sakwinawirem (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, rywaroksaban, apiksaban), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), chinidynę, ryfabutyne, syldenafil, syrolimus, takrolimus, triazolam i winblastynę. Innymi lekami metabolizowanymi w podobny sposób przez inne izoenzymy w ramach układu cytochromu

P450 są m.in. fenytoina, teofilina i walproinian.

Leki przeciwarytmiczne

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

W okresie po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu opisywano przypadki hipoglikemii związane z jednoczesnym stosowaniem klarytromycyny i dyzopiramidu. Z tego względu podczas ich jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Cyklosporyna, takrolimus i syrolimus

Jednoczesne stosowanie doustnej klarytromycyny i cyklosporyny lub takrolimusu powodowało ponaddwukrotne zwiększenie wartości C_{min} zarówno cyklosporyny, jak i takrolimusu. Podobnego działania można oczekiwać w przypadku syrolimusu. Jeśli stosowanie klarytromycyny rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących już którykolwiek z tych leków immunosupresyjnych, trzeba ściśle kontrolować ich stężenia w osoczu, aby w razie konieczności dostosować podawaną dawkę. Jeśli klarytromycyna jest odstawiana u tych pacjentów, ponownie konieczne jest uważne kontrolowanie stężenia w osoczu cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu, aby na tej podstawie dostosować ich dawkę.

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban)

Klarytromycyna może nasilić działanie stosowanej jednocześnie warfaryny. U pacjentów otrzymujących oba leki należy często kontrolować czas protrombinowy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran, lek z grupy DOAC, jest substratem białka transportującego pompy lekowej, P-gp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina

Podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (takimi jak nateglinid i repaglinid), zahamowanie aktywności CYP3A przez klarytromycynę może być przyczyną hipoglikemii. Zaleca się ściśle kontrolowanie glikemii.

Omeprazol

Zdrowym dorosłym osobom podawano klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na 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.

Syldenafilem, 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, tadalafil i wardenafilem mogłoby zwiększyć ekspozycję 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 podaniu dożylnym 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 skutkowało 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, w tym triazolamu i alprazolamu. Klinicznie istotna interakcja benzodiazepin, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), z klarytromycyną jest mało prawdopodobna.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o interakcji lekowej i jej wpływie na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i splątanie) podczas stosowania klarytromycyny razem z triazolamem. Zalecane jest monitorowanie pacjenta, czy nie występują u niego nasilone działania farmakologiczne na OUN.

Inne interakcje lekowe

Antybiotyki aminoglikozydowe

Zaleca się zachować 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 efluksowego białka transportowego Pgp (P-glikoproteiny). Wiadomo, że klarytromycyna hamuje Pgp. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i digoksyny może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na digoksynę. Zwiększone stężenie digoksyny w surowicy pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę opisywano w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 powodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna zakłóca wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, działania takiego można w znacznym stopniu uniknąć stosując 4-godzinną przerwę między podaniem obu leków. Opisaną interakcji nie notowano u dzieci z zakażeniem HIV, które otrzymywały klarytromycynę w zawieszynie razem z zydowudyną lub didezoksyinozyną. Interakcja taka jest mało

prawdopodobna 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 większych niż 1000 mg/dobę razem z inhibitorami proteazy.

Antagoniści kanału wapniowego

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego metabolizowanych przez CYP3A4 (tj. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko niedociśnienia tętniczego. Interakcja może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu zarówno klarytromycyny, jak i antagonisty kanału wapniowego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmie 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 przedmiotowe i podmiotowe objawy nasilonego lub przedłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami i inhibitorami CYP3A. Dowiedziono ich dwukierunkowej interakcji. U 12 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych w dawce 1200 mg trzy razy na dobę) 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 miękkich kapsułek 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 określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Zmienne dane z badań na

zwierzętach oraz doświadczenie ze stosowania u ludzi wskazują, że nie można wykluczyć niepożądanego wpływu klarytromycyny na rozwój zarodka i płodu. W niektórych badaniach obserwacyjnych oceniających narażenie na klarytromycynę podczas pierwszego i drugiego trymestru stwierdzono zwiększone ryzyko poronienia w porównaniu do niestosowania antybiotyków lub stosowania innych antybiotyków w tym samym okresie. Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka poważnych wad wrodzonych podczas stosowania makrolidów, w tym klarytromycyny, w okresie ciąży dają sprzeczne wyniki. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Klarytromycyna przenika w małych ilościach do mleka kobiecego. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki. Dlatego u dziecka karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych. Może być konieczne przerwanie karmienia. Należy również mieć na uwadze możliwość uczulenia dziecka. Zaleca się rozważenie korzyści z leczenia dla matki wobec potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

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 związanych ze stosowaniem leku zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego 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 bóle 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, aby częstości tych niepożądanych reakcji żołądkowo-jelitowych różniły się znacząco u pacjentów, którzy przebyli lub nie przebyli zakażenia prątkami.

b. Podsumowanie reakcji niepożądanych

Poniższe zestawienie przedstawia działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny we wszystkich postaciach farmaceutycznych (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, tabletki powlekane i tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Działania, których związek ze stosowaniem klarytromycyny uznano za co najmniej możliwy, przedstawiono 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 $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej¹, drożdżycy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit²,

zakażenie³, zakażenie pochwy

Częstość nieznana*: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, róża

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, neutropenia⁴, trombocytemia³, eozynofilia⁴

Częstość nieznana*: agranulocytoza, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcja rzekomooanafilaktyczna¹, nadwrażliwość

Częstość nieznana*: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmniejszony apetyt

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: lęk, nerwowość³

Częstość nieznana*: zaburzenia psychotyczne, stan splątania⁵, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, nieprawidłowe sny, mania

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku, ból głowy,

Niezbyt często: utrata świadomości¹, dyskineza¹, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność^{5*}, drżenia

Częstość nieznana*: drgawki, brak smaku, zaburzenia węchu, brak węchu, parestezje

Zaburzenia oka

Częstość nieznana*: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne

Częstość nieznana*: głuchota

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zatrzymanie akcji serca¹, migotanie przedsionków¹, wydłużenie odstępu QT w EKG, skurcze dodatkowe¹, kołatanie serca

Częstość nieznana*: zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, migotanie komór

Zaburzenia naczyniowe

Często: rozszerzenie naczyń krwionośnych¹

Częstość nieznana*: krwotok

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: astma¹, krwawienie z nosa², zator płuc¹

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha

Niezbyt często: zapalenie przełyku¹, choroba refluksowa przełyku², zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, rozdęcie brzucha⁴, zaparcie, suchość w jamie ustnej, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból odbytu

Częstość nieznana*: ostre zapalenie trzustki, odbarwienie języka, odbarwienie zębów

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Niezbyt często: cholestaza⁴, zapalenie wątroby⁴, zwiększenie aktywności aminotransferazy

alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności

gamma-glutamylotransferazy⁴

Częstość nieznana*: niewydolność wątroby, żółtaczkowa wątrobowokomórkowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, nadmierne pocenie się

Niezbyt często: pęcherzowe zapalenie skóry¹, świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamista³

Częstość nieznana*: ciężkie skórne działania niepożądane ([ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR], np.: ostra uogólniona osutka krostkowa [ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP]), zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella], wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), trądzik

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: kurcze mięśni³, sztywność mięśniowo-szkieletowa¹, ból mięśni²

Częstość nieznana*: rabdomioliza^{2,6}, miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi¹, zwiększenie stężenia mocznika we krwi¹

Częstość nieznana*: niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia¹

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia¹, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia¹

Niezbyt często: złe samopoczucie⁴, gorączka³, astenia, ból w klatce piersiowej⁴, dreszcze⁴, zmęczenie⁴

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin¹, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi⁴, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi⁴

Częstość nieznana*: zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wydłużenie czasu protrombinowego, nieprawidłowe zabarwienie moczu

¹Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie dla postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

²Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie dla postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

³Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie dla postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej

⁴Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie dla 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).

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

d. Dzieci

W badaniach klinicznych u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat stosowano klarytromycynę w postaci zawiesiny doustnej. Dlatego tę postać leku należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 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 objawów 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, wzdęcia 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

Objawy zatrucia

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

Leczenie zatrucia

Nie istnieje specyficzna odtrutka w razie przedawkowania. Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa lub dializa otrzewnowa nie powinny wpływać znacząco na stężenie klarytromycyny w surowicy.

Reakcje niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć niezwłocznie usuwając niewchłonięty lek i stosując metody podtrzymujące. Bardzo rzadko można obserwować ciężkie, ostre reakcje alergiczne, np. wstrząs anafilaktyczny. Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości leczenie klarytromycyną trzeba przerwać i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy.

Kod ATC: J01FA09

Mechanizm działania

Klarytromycyna, półsyntetyczna pochodna erytromycyny, działa 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 śródbrzońka.

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 według EUCAST (ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility*) w wersji 1.2 z 20.12.2010 roku, które wyróżniają drobnoustroje wrażliwe i odporne na klarytromycynę:

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 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. Dlatego ustalone stężenia graniczne makrolidów i pokrewnych antybiotyków zaliczyły typowe szczepy *H. influenzae* do kategorii pośredniej wrażliwości.

IE Brak wystarczających dowodów na to, że zakażenia wywołane przez 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.

Patogeny, u których może wystąpić problem oporności nabytej: rozpowszechnienie oporności jest równe lub większe niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

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

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 szczepy dzikie *H. influenzae* były klasyfikowane jako średnio wrażliwe.

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%. Biodostępność zawiesiny jest identyczna lub nieznacznie większa niż biodostępność tabletek. Profil farmakokinetyczny zawiesiny u dzieci odpowiada profilowi farmakokinetycznemu zawiesiny u dorosłych. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie, ale nie wpływa na biodostępność, dlatego klarytromycynę 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. U dzieci obserwowano następujące średnie wartości parametrów w stanie stacjonarnym, uzyskane po podaniu dziewiątej dawki klarytromycyny 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg·h/ml i T_{max} 2,8 godziny. Odpowiednie średnie wartości dla 14-hidroksy metabolitu wynosiły 1,64 µg/ml, 6,69 µg·h/ml i 2,7 godziny.

Po podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę mikrobiologicznie czynny metabolit 14-hidroksylowy 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 śluzu żołądkowego.

Klarytromycyna stosowana w dawkach 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, dekladynozyloklarytromycynę i 14-hidroksyklarytromycynę.

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. Po podaniu klarytromycyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę okres półtrwania czynnego 14-hidroksylowego metabolitu wynosi od 5 do 6 godzin.

Około 20-40% klarytromycyny wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu. Odsetek ten zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Dodatkowo 10-15% wydalane jest w moczu jako 14-hidroksylowy 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, grasica 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 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 teratogenne. 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

Poloksamer 188

Powidon K-30

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Kopolimer (1:1) kwasu metakrylowego i etylu akrylanu

Trietylu cytrynian

Glicerolu monostearynian

Polisorbat 80

Sacharoza

Maltodekstryna

Potasu sorbinian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Guma ksantan

Smak ponczu owocowego (naturalne i sztuczne substancje smakowe, w tym maltodekstryna, skrobia modyfikowana, sól i maltol).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Przygotowana zawiesina: 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przygotowana zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE o pojemności 60 ml, 120 ml i 240 ml z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, ze strzykawką miarową z PE/PP (5 ml), z podziałką 2,5 ml, 3,75 ml i 5,0 ml lub łyżką miarową z PE/PP z podziałką 1,25 ml, 2,5 ml i 5,0 ml.

Lekoklar 125 mg/5 ml

Wielkość opakowań:

1 butelka zawiera

34,1 g granulatu do sporządzenia 50 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 29,5 ml) lub

41,0 g granulatu do sporządzenia 60 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 35,4 ml) lub

54,6 g granulatu do sporządzenia 80 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 47,2 ml) lub

68,3 g granulatu do sporządzenia 100 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 59,0 ml) lub

81,9 g granulatu do sporządzenia 120 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 70,8 ml).

Lekoklar 250 mg/5 ml

Wielkość opakowań:

1 butelka zawiera 34,1 g granulatu do sporządzenia 50 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 28,5 ml) lub

41,0 g granulatu do sporządzenia 60 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 34,2 ml) lub

54,6 g granulatu do sporządzenia 80 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 45,6 ml) lub

68,3 g granulatu do sporządzenia 100 ml gotowej do podania zawiesiny doustnej (konieczna ilość wody: 57,0 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Do butelki należy wlać dwie trzecie należnej ilości wody, następnie dokładnie wstrząsnąć i dopełnić wodą do znaczka na butelce. Ponownie wstrząsnąć. Butelkę należy wstrząsać przed każdym podaniem produktu leczniczego.

Po wymieszaniu z wodą produkt leczniczy tworzy białą lub beżową zawiesinę.

Jeśli dawkę produktu podaje się strzykawką dozującą, w szyjkę butelki należy włożyć łącznik do

strzykawki.

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lekoklar 125 mg/5 ml Pozwolenie nr 19875
Lekoklar 250 mg/5 ml Pozwolenie nr 19876

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.08.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.06.2021 r.