

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabiotic, 250 mg, tabletki powlekane

Klabiotic, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 250 mg klarytromycyny.

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg klarytromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

250 mg:

Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „C1” po jednej stronie.

Tabletką ma długość około 14,90 mm i szerokość około 7,10 mm.

500 mg:

Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „C” i „2” po obu stronach i linią podziału po jednej stronie.

Tabletką ma długość około 18,60 mm i szerokość około 8,85 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klabiotic jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, wywołanych przez bakterie wrażliwe na klarytromycynę, u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe lub gdy antybiotyki beta-laktamowe są nieodpowiednie z innych powodów (patrz punkt 4.4 i 5.1).

- Paciorkowcowe zapalenie gardła
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane)
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane)
- Łagodne i umiarkowane pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu małym do umiarkowanego (np. liszajec zakaźny, róża, łupież rumieniowy)
- W skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym oraz lekiem gojącym owrzodzenie, w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową, związaną z tym zakażeniem (patrz punkt 4.2). To wskazanie jest ograniczone wyłącznie do osób dorosłych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie leku Klabiotic zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia i musi być określone w każdym przypadku przez lekarza.

Dorośli

- Standardowe dawkowanie: Zazwyczaj stosowana dawka to 250 mg, dwa razy na dobę (rano i wieczorem).
- Leczenie dużymi dawkami (ciężkie zakażenia): Zazwyczaj stosowana dawka może być zwiększona do 500 mg, dwa razy na dobę, w ciężkich zakażeniach.

Młodzież w wieku 12 lat i starsza: Dawkowanie jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Stosowanie Klabioticu nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dla dzieci w wieku poniżej 12 lat dostępna jest odpowiednia postać farmaceutyczna (zawiesina dla dzieci).

Eradykacja *Helicobacter pylori* u dorosłych

W przypadku skojarzonego leczenia zakażenia *H. pylori*, należy wziąć pod uwagę zalecenia dotyczące eradykacji *H. pylori*.

Osoby w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3. i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawkowania zwykle nie jest wymagane z wyjątkiem pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Jeśli konieczne jest dostosowanie, całkowita dawka dobową powinna być zmniejszona o połowę, np. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w przypadku cięższych zakażeń. U tych pacjentów leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia klarytromycyną zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju i ciężkości zakażenia. W każdym przypadku, czas trwania terapii powinien być określony przez lekarza.

- Okres leczenia zazwyczaj wynosi od 6 do 14 dni.
- Leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- W zakażeniach paciorkowcem beta-hemolizującym, czas trwania leczenia powinien wynosić co najmniej 10 dni w celu uniknięcia powikłań, takich jak gorączka reumatyczna i kłębuszkowe zapalenie nerek.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). Klabiotic można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakikolwiek inny antybiotyk makrolidowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i następujących substancji czynnych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5):

- Ergotamina, dihydroergotamina
- Astemizol, cyzapryd, pimozyd i terfenadyna
- Kolchicina
- Tikagrelor i ranolazyna
- Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4 (lowastatyna i symwastatyna).
- Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Klarytromycyna nie należy stosować u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT (wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT) lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca, w tym *torsade de pointes* w wywiadzie (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie należy podawać klarytromycyny pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią lub hipomagnezemią, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT).

Klarytromycyna nie może być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przy wyborze klarytromycyny w leczeniu danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność zastosowania antybiotyku makrolidowego na podstawie odpowiedniego rozpoznania, aby ustalić etiologię bakteryjną zakażenia w zatwierdzonych wskazaniach i występowanie oporności na klarytromycynę lub inne makrolidy. Na obszarach o dużej częstości występowania oporności na erytromycynę A, szczególnie ważne jest, aby wziąć pod uwagę zmiany wzorca wrażliwości na klarytromycynę i inne antybiotyki. Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, wysokie wskaźniki oporności *Streptococcus pneumoniae* na klarytromycynę, zgłaszano w niektórych krajach europejskich (patrz punkt 5.1). Należy to uwzględnić podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*. W leczeniu bakteryjnego zapalenia gardła stosowanie klarytromycyny jest zalecane tylko w przypadkach, gdy nie jest możliwe zastosowanie leków pierwszego wyboru - antybiotyków beta-laktamowych.

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobietom w ciąży bez starannego rozważenia korzyści i ryzyka, zwłaszcza w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży (patrz punkt 4.6).

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

Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Należy zatem zachować ostrożność podając ten antybiotyk pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów mogła wcześniej występować choroba wątroby lub mogli oni przyjmować inne leki o działaniu hepatotoksycznym. Należy zalecić pacjentom, aby przerwali leczenie i zwrócili się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby wątroby, na przykład jadalność, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość uciskowa w okolicy brzucha.

Zgłaszano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym makrolidowych, którego przebieg może być zarówno lekki, jak i zagrażający życiu. W przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym klarytromycyny, donoszono o występowaniu biegunki związanej z *Clostridium difficile*, o nasileniu od małego do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem.

Stosowanie antybiotyków powoduje zmiany prawidłowej flory bakteryjnej jelita grubego, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. W przypadku każdego pacjenta, który zgłasza się

do lekarza z biegunką po przyjęciu antybiotyku, należy rozważyć występowanie tego rodzaju biegunki. Konieczne jest przeprowadzenie starannego wywiadu, ponieważ donoszono o występowaniu biegunki związanej z *Clostridium difficile* ponad dwa miesiące po podaniu antybiotyków. W związku z tym należy rozważyć odstawienie klarytromycyny niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić badanie mikrobiologiczne na obecności bakterii oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy unikać podawania leków hamujących perystaltykę jelit.

W przypadku pacjentów leczonych klarytromycyną donoszono o nasileniu objawów miastonii (patrz punkt 4.8).

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

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W trakcie leczenia makrolidami, w tym klarytromycyną obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, powodujące ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*), klarytromycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów:

- z chorobą naczyń wieńcowych, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub klinicznie istotną bradykardią;
- Nie podawać klarytromycyny pacjentom z hipokalemią (patrz punkt 4.3);
- przyjmujących jednocześnie inne leki powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).
- przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd lub terfenadynę – jednoczesne stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3);
- Nie wolno podawać klarytromycyny pacjentom z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub niemiarowością komorową 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: W związku z pojawiającą się opornością *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe ważne jest, aby przy przepisywaniu klarytromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc przeprowadzić badania wrażliwości. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc należy podawać klarytromycynę w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu małym do umiarkowanego: Zakażenia te są najczęściej spowodowane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, przy czym oba drobnoustroje mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Jest więc istotne, aby przeprowadzić badania wrażliwości. Jeśli nie jest możliwe podanie antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu alergii), lekami pierwszego wyboru mogą być inne antybiotyki, np. klindamycyna. Uważa się obecnie, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w przypadku niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, na przykład wywoływanych przez *Corynebacterium minutissimum* (łupież rumieniowy), trądziku i róży oraz w przypadku, gdy nie można zastosować penicyliny.

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, na przykład anafilaksja, ciężkie działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reaction, SCAR) (np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), zespół Stevensa- Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, zespół DRESS i choroba Schönleina-Henocha, należy natychmiast przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie.

Leki indukujące cytochrom CYP3A4:

Klarytromycynę należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków powodujących indukcję cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Równoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu klarytromycyny z innymi statynami. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących klarytromycynę i statyny. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii.

W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania klarytromycyny ze statynami, zaleca się przepisywanie najmniejszej zarejestrowanej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyna) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina: Równoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (np. pochodne sulfonylmocznika) i (lub) insuliny może powodować znaczną hipoglikemię. Zalecana jest staranna kontrola stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie poniższych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich skutków interakcji z innymi lekami (patrz punkt 4.3):

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca, np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd. Istnieją doniesienia o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny, powodującym zwiększenie stężenia terfenadyny związane sporadycznie z wystąpieniem zaburzeń rytmu, takich jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes*. W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny

i terfenadyny powodowało 2-3-krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez klinicznie wykrywalnych objawów. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Ergotamina, dihydroergotamina

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano, że jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i glikoproteiny P (Pgp), biorącej udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Jeśli klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie, narażenie na kolchicynę może wzrosnąć, co zwiększa działania niepożądane z potencjalnie śmiertelnym skutkiem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy również stosują inhibitor glikoproteiny P lub silny inhibitor CYP3A (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ te statyny są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4, a leczenie skojarzone z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, co podnosi ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami. Jeśli nie można uniknąć leczenia klarytromycyną, stosowanie lowastatyny i symwastatyny należy przerwać na czas trwania leczenia.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z pozostałymi statynami. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania klarytromycyny ze statynami, zaleca się przepisywanie najmniejszej zarejestrowanej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez CYP3A (np. fluwastatyna).

Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii.

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Leki indukujące CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca), mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny. Może to prowadzić do zmniejszenia stężenia klarytromycyny do wartości subterapeutycznych i zmniejszać skuteczność leczenia. Konieczna może być również kontrola stężenia induktora CYP3A w osoczu, które może wzrosnąć wskutek hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz także odpowiednie informacje o leku dla podawanego inhibitora CYP3A). Równoczesne stosowanie ryfabutyliny i klarytromycyny prowadziło do zwiększenia stężenia ryfabutyliny i zmniejszenia stężenia klarytromycyny w surowicy, przy zwiększonym ryzyku zapalenia błony naczyniowej oka.

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

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

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

Etrawiryna

Ekspozycja na klarytromycynę zmniejszała się pod wpływem etrawiryny. Jednak stężenie czynnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny, ulegało zwiększeniu. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna słabiej działa na *Mycobacterium avium complex* (MAC), ogólna aktywność wobec tego patogenu może ulec zmianie. Dlatego w leczeniu MAC należy rozważyć zastosowanie innego leku dla klarytromycyny.

Flukonazol

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z warfaryną może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Zgłaszano liczne przypadki nasilenia działania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne, w tym makrolidy. Ryzyko to może zmieniać się w zależności od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, toteż trudno ocenić wpływ makrolidów na zwiększenie INR. Zaleca się częste kontrolowanie wartości INR podczas i tuż po jednoczesnym stosowaniu makrolidów i doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Rytonawir

Badania farmakokinetyczne wykazały, że jednoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin i klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powodowało wyraźne hamowanie metabolizmu klarytromycyny. W wyniku jednoczesnego stosowania rytonawiru, C_{\max} klarytromycyny wzrastało o 31%, C_{\min} o 182%, a wartość AUC o 77%. Zahamowaniu ulegało tworzenie czynnego metabolitu - 14-OH-klarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmniejszenia dawki, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. Natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć następującą modyfikację dawkowania: jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%; u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75%. Dawkę klarytromycyny większych od 1 g/dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

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

Wpływ klarytromycyny na inne leki

Interakcje z udziałem CYP3A

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

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

Wiadomo, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna,

rywaroksaban, apiksaban), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, sildenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny mechanizm interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów cytochromu P450, dotyczy fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

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

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny może doprowadzić do znacznej hipoglikemii. W przypadku niektórych leków przeciwcukrzycowych, takich jak nateglinid, pioglitazon, repaglinid i rozyglitazon, może wystąpić hamowanie enzymu CYP3A przez klarytromycynę, co może spowodować hipoglikemię, gdy leki te są stosowane jednocześnie. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy.

Leki przeciwarytmiczne

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* w następstwie jednoczesnego podawania klarytromycyny z chinidyną lub dyzopiramidem. Podczas podawania klarytromycyny w skojarzeniu z tymi lekami należy kontrolować zapis EKG pod kątem wydłużenia QTc. Należy kontrolować stężenie chinidyny i dyzopiramid w surowicy krwi, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym ochotnikom. Klarytromycyna powodowała zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (wartości C_{max} , AUC_{0-24} i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia dobowa wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2, gdy omeprazol stosowano w monoterapii oraz 5,7, gdy omeprazol podawano w skojarzeniu z klarytromycyną.

Sildenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem izoenzymu CYP3A, a izoenzym CYP3A może być hamowany przez podawaną jednocześnie klarytromycynę. Podawanie klarytromycyny w skojarzeniu z sildenafil, tadalafil i wardenafil prawdopodobnie spowoduje zwiększenie narażenia na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są jednocześnie z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielkie, ale istotne statystycznie ($p \leq 0,05$) zwiększenie stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy któryś z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Może być konieczne rozważenie zmniejszenia dawki.

Tolterodyna

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P-450 (CYP2D6). Jednak w części populacji bez ekspresji CYP2D6 stwierdzono, że metabolizm przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężenia tolterodyny w surowicy z ryzykiem przedawkowania. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów wolno metabolizujących przy udziale izoenzymu CYP2D6

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano jednocześnie z tabletkami klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolamu zwiększyła się 2,7 razy po dożylnym podaniu midazolamu i 7 razy po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny drogą doustną. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się jednocześnie z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki. Takie same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolam i alprazolam. W przypadku benzodiazepin, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną jest mało prawdopodobna.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie interakcji z innymi lekami oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i splątanie) podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Wskazane jest monitorowanie pacjenta pod kątem nasilonego działania farmakologicznego na OUN.

Inne interakcje z lekami

Digoksylna

Uważa się, że digoksylna jest substratem białka transportowego - glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na Pgp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksylną, hamowanie Pgp przez klarytromycynę może doprowadzić do zwiększenia narażenia na digoksylnę.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksylnę stwierdzano również zwiększone stężenie digoksyliny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksylną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu.

Należy starannie monitorować stężenie digoksyliny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksylnę i klarytromycynę.

Zydowudyna

Jednoczesne, doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom, zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ, jak się wydaje, klarytromycyna zakłóca wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć podając klarytromycynę i zydowudynę w odstępie 4 godzin. Wydaje się, że interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub didanozynę. Interakcja ta jest mało prawdopodobna, kiedy klarytromycyna jest podawana we wlewie dożylnym.

Fenytoina i walproinian

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

Dwukierunkowe interakcje między lekami

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) powodowało dwukrotny wzrost narażenia na klarytromycynę, zmniejszenie narażenia na 14-OH-klarytromycynę o 70% oraz zwiększenie AUC atazanawiru o 28%. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie ma konieczności zmniejszania dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiedni preparat klarytromycyny. Klarytromycyna w dawkach większych niż 1000 mg na dobę nie powinna być podawana jednocześnie z inhibitorami proteazy.

Antagoniści kanału wapniowego

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego, metabolizowanych przez CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Stężenie klarytromycyny w osoczu, jak również antagonistów kanału wapniowego, może wzrastać w wyniku interakcji. Niedociśnienie, bradyarytmię oraz kwasicę mleczanową obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami CYP3A, co powoduje wzajemne oddziaływanie między tymi lekami. Klarytromycyna może powodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu, natomiast itrakonazol może powodować zwiększenie stężenia klarytromycyny w osoczu. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilenia lub wydłużenia działania farmakologicznego.

Sakwinawir

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

Werapamil

U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano hipotonię, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

Nie wykazano interakcji klarytromycyny z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w czasie 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.

Dane z badań na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Klarytromycyna i jej czynny metabolit przenikają do mleka w małych ilościach. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić biegunka i zakażenia grzybicze błon śluzowych, dlatego może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Należy rozważyć korzyści z leczenia matki wobec potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu klarytromycyny na płodność u ludzi. U szczurów, ograniczone dane nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

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

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana* (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki podskórnej ¹ , kandydoza, zapalenie żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenia pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, róża, łupież rumieniowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , nadpłytkowość ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			Reakcja rzekomo anafilaktyczna, Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Hipoglikemia ⁶
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Niepokój, nerwowość ³	Zaburzenia psychotyczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny
Zaburzenia układ nerwowego		Zaburzenia smaku, bóle głowy, zmiana smaku	Utrata przytomności ¹ , dyskinezy ¹ , zawroty głowy, senność ⁷ , drżenie	Drgawki, brak smaku, omamy węchowe, brak węchu, <i>myasthenia gravis</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy, zaburzenia słuchu, szумы uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Nagłe zatrzymanie krążenia ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w EKG ⁸ , skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	<i>Torsade de pointes</i> ⁸ , częstoskurcz komorowy ⁸ , migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń ¹		Krwotok ⁹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zatorowość płucna ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka ¹⁰ , wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, wzdęcia ⁴ , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia,	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów ¹³
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększona aktywność aminotransferazy	Niewydolność wątroby ¹¹ , żółtaczką wątrobową

			alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy ⁴	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierne pocenie	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamista ³	Zespół Stevensa-Johnsona ⁵ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), trądzik, choroba Schönleina-Henocha, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśni i stawów ¹ , bóle mięśni ²	Rabdomioliza ^{2,12} , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ¹	Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia ¹	Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia ¹	Złe samopoczucie ⁴ , gorączka ³ , osłabienie, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa proporcja albumin do globulin ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany ⁹ , wydłużony czas protrombinowy ⁹ , nieprawidłowe zabarwienie moczu

¹ Działania niepożądane zgłaszano tylko dla proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

² Działania niepożądane zgłaszano tylko dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu

³ Działania niepożądane zgłaszano tylko dla granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej

⁴ Działania niepożądane zgłaszano tylko dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

^{5,8,10,11,12} Patrz punkt 4.8 a)

^{6,7,9} Patrz punkt 4.8 c)¹³ Przebarwienie zębów zwykle ustępuje po profesjonalnym czyszczeniu dentystycznym

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu nakłucia naczyń i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia są charakterystyczne dla dożylnego produktu klarytromycyny.

W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu niewydolności wątroby zakończonej zgonem, zazwyczaj związanej z ciężkimi chorobami współistniejącymi i (lub) jednoczesnym przyjmowaniem leków (patrz punkt 4.4).

W przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym klarytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridium difficile* (CDAD), której nasilenie może obejmować łagodną biegunkę do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4).

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

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, rzadko zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT, tachykardii komorowej i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

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

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

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

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

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

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

Istnieją rzadkie doniesienia na temat występowania tabletek klarytromycyny ER (o przedłużonym uwalnianiu) w stolcu; wiele z tych przypadków wystąpiło u pacjentów z anatomicznymi (np. ileostomia czy kolostomia) lub czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego, skracającymi czas pasażu jelitowego. W kilku doniesieniach resztki tabletek znaleziono w stolcu u pacjentów z biegunką. Zaleca się, by w przypadku pacjentów, u których w stolcu występują pozostałości tabletek i nie ma żadnej poprawy stanu chorobowego, zmienić leczenie na inną postać klarytromycyny (np. zawiesinę) lub inny antybiotyk.

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

d. Dzieci i młodzież

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

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

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

U dorosłych pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawkach dobowych 1000 mg i 2000 mg, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Do innych, rzadko występujących działań niepożądanych zaliczono: duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstość występowania była porównywalna w przypadku pacjentów, którym podawano 1000 mg i 2000 mg, oraz ogólnie około 3- do 4-krotnie większa u pacjentów przyjmujących całkowitą dawkę dobową klarytromycyny 4000 mg.

U tych pacjentów ze zmniejszoną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe (tzn. skrajnie zwiększone lub zmniejszone). Na podstawie tego kryterium, u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali klarytromycynę w dawce dobowej 1000 mg lub 2000 mg, stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz istotne zmniejszenie liczby białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów występowało również zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN). Nieco większą częstość występowania nieprawidłowych wartości odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali 4000 mg na dobę, dla wszystkich parametrów z wyjątkiem liczby białych krwinek.

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Doniesienia wskazują, że przyjęcie dużej ilości klarytromycyny może powodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, po przyjęciu 8 gramów klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

Leczenie zatrucia

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania. Stężenia klarytromycyny w surowicy nie można zmniejszyć za pomocą hemodializy ani dializy otrzewnowej.

Działania niepożądane towarzyszące przedawkowaniu należy leczyć za pomocą płukania żołądka i środków wspomagających.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.
Kod ATC: J 01 FA 09.

Mechanizm działania

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

14-hydroksy metabolit klarytromycyny wykazuje także aktywność przeciwbakteryjną. Wartości MIC tego metabolitu są równe lub dwa razy większe niż wartości MIC związku macierzystego, z wyjątkiem *H. influenzae*, w przypadku którego 14-hydroksy metabolit jest dwa razy bardziej aktywny niż związek macierzysty.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Klarytromycyna ulega intensywnej dystrybucji do tkanek i płynów ustrojowych. Z powodu dużej penetracji do tkanek, wewnątrzkomórkowe stężenie leku jest większe niż stężenie w surowicy.

Nie określono w sposób rozstrzygający najważniejszych parametrów farmakodynamicznych prognozujących aktywność makrolidów. Czas, przez który stężenie leku przekracza MIC (T/MIC), może najlepiej korelować ze skutecznością klarytromycyny, jednak biorąc pod uwagę fakt, że stężenie klarytromycyny w tkankach i płynie na powierzchni nabłonka przekracza jej stężenie w osoczu, stosowanie parametrów opartych na stężeniu w osoczu może uniemożliwić dokładne prognozowanie skuteczności leku w zakażeniach dróg oddechowych.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności na antybiotyki makrolidowe obejmują zmiany miejsca docelowego antybiotyku lub opierają się na modyfikacji i (lub) czynnym usuwaniu antybiotyku z komórki. W rozwoju oporności mogą pośredniczyć chromosomy lub plazmidy; może ona być indukowana lub istnieje konstytucyjnie. Bakterie odporne na makrolidy wytwarzają enzymy, które prowadzą do metylacji reszt adeninowych w rybosomalnym RNA, a tym samym do hamowania wiązania antybiotyku z rybosomem. Organizmy odporne na makrolidy wykazują na ogół oporność krzyżową na linkozamidy i streptograminę B w oparciu o metylację rybosomalnego miejsca wiązania. Klarytromycynę zalicza się do silnych induktorów tego enzymu. Ponadto, makrolidy mają działanie bakteriostatyczne poprzez hamowanie transferazy peptydylowej rybosomów.

Całkowita oporność krzyżowa istnieje między klarytromycyną, erytromycyną i azytromycyną. Oporne na metycylinę gronkowce i odporny na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* są oporne na antybiotyki makrolidowe, takie jak klarytromycyna.

Wartości graniczne

Następujące wartości graniczne dla klarytromycyny, oddzielające drobnoustroje wrażliwe od szczepów opornych, zostały ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) 27.04.2010 (v 1.1).

Związane z gatunkiem wartości graniczne dla klarytromycyny^{B, C}		
Patogeny	Wrażliwe (\leq) (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 (grupa A, B, C i G)</i>	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae D</i>	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>	-	-
Bezitenowe bakterie Gram-dodatnie (z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Bezitenowe bakterie Gram-ujemne	-	-
Niezwiązane z gatunkiem wartości graniczne A	IE	IE

- A. Niezwiązane z gatunkiem wartości graniczne zostały określone głównie na podstawie danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko w odniesieniu do gatunków niewymienionych w tabeli i przypisach. Jednak farmakodynamiczne dane dla obliczania niezwiązanych z gatunkiem wartości granicznych dla makrolidów, linkozamidów i streptogramin nie są pewne, stąd IE.
- B. Erytromycyna może być stosowana w celu określenia wrażliwości wymienionych bakterii na inne makrolidy (azytromycynę, klarytromycynę i roksytromycynę).
- C. Klarytromycyna jest stosowana w eradykacji *H. pylori* (MIC \leq 0,25 mg/l dla izolatów typu „dzikiego”).
- D. Korelacja pomiędzy wartościami MIC makrolidów wobec *H. influenzae* a efektem klinicznym jest słaba. W związku z tym wartości graniczne dla makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono w celu sklasyfikowania *H. influenzae* typu „dzikiego” jako pośrednio wrażliwego.
- IE - Niewystarczające dowody na to, że dany gatunek jest dobrym celem dla terapii lekiem.

Klarytromycyna jest stosowana do eradykacji *H. pylori*: minimalne stężenie hamujące (MIC) \leq 0,25 μ g/ml, które zostało określone jako stężenie graniczne wrażliwości przez Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI).

Wrażliwość

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>

<i>Streptococcus</i> grupa 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>Chlamydia philippsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
Gatunki, wśród których może wystąpić problem nabytej oporności
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie ms
<i>Enterococcus</i> spp. ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> (szcepy wrażliwe i odporne na metycylinę ⁺)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Streptococcus</i> grupa 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 natury odporne
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Fusobacterium</i> spp.
Inne drobnoustroje ms
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

≥ 10% oporność w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

* Gatunki, wobec których skuteczność wykazano w badaniach klinicznych (jeśli wrażliwe).

+ Wskazuje gatunki, dla których na co najmniej jednym obszarze/kraju/regionie Unii Europejskiej zaobserwowano duży wskaźnik oporności (tzn. ponad 50%).

§ Stężenia graniczne dla makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono w celu sklasyfikowania „dzikiego” typu *H. influenzae* jako pośrednio wrażliwego.

Inne informacje

Wrażliwość i oporność *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus* spp. na klarytromycynę można przewidzieć badając erytromycynę.

Większość dostępnych danych klinicznych z randomizowanych badań kontrolowanych wskazuje, że klarytromycyna stosowana w dawce 500 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innym antybiotykiem, np. amoksycyliną lub metronidazolem oraz np. omeprazolem (stosowane w zatwierdzonych dawkach) przez 7 dni umożliwia osiągnięcie > 80% współczynnika eradykacji *H. pylori* u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Zgodnie z oczekiwaniami, znacznie niższe wskaźniki eradykacji uzyskiwano u pacjentów z wyjściowo opornymi na metronidazol izolatami *H. pylori*. Lokalne informacje na temat występowania oporności i lokalne

wytyczne terapeutyczne powinny być brane pod uwagę przy wyborze odpowiedniej terapii skojarzonej w celu eradykacji *H.pylori*. Ponadto, u pacjentów z przetrwałym zakażeniem, przy wyborze nowej terapii należy wziąć pod uwagę potencjalny rozwój wtórnej oporności (u pacjentów zakażonych pierwotnie wrażliwymi szczepami) na lek przeciwbakteryjny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego (głównie w jelicie czczym), ale w znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność tabletki klarytromycyny 250 mg wynosi około 50%. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie, ale nie wpływa na stopień biodostępności. Dlatego klarytromycyna w postaci tabletek może być podawana niezależnie od posiłków. Ze względu na strukturę chemiczną (6-O-metyloerytromycyna), klarytromycyna jest dość odporna na rozpad pod wpływem soku żołądkowego. Maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynoszące 1-2 µg/ml obserwowano u osób dorosłych po podaniu doustnym w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Po podaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę, maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 2,8 µg/ml.

Po podaniu 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę, mikrobiologicznie czynny 14-hydroksy metabolit osiąga maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 0,6 µg/ml. Stan stacjonarny osiągniany jest w ciągu 2 dni od podania leku.

Dystrybucja

Klarytromycyna dobrze przenika do różnych kompartmentów, a przybliżona objętość dystrybucji wynosi 200-400 l. W niektórych tkankach klarytromycyna osiąga stężenie, które jest kilkukrotnie większe, niż stężenie krążącej substancji. Zwiększone stężenie stwierdzono w migdałkach i tkance płucnej. Klarytromycyna przenika również do śluzu żołądkowego.

W dawkach terapeutycznych, klarytromycyna wiąże się z białkami osocza w około 80%.

Metabolizm i eliminacja

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

Farmakokinetyka klarytromycyny jest nieliniowa z powodu wysycenia metabolizmu wątrobowego przy dużych dawkach. Okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększył się z 2-4 godzin po podaniu 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę do 5 godzin po podaniu 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę. Okres półtrwania czynnego 14-hydroksy metabolitu wynosi od 5 do 6 godzin po podaniu 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.

Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie klarytromycyny, 70-80% radioaktywności stwierdzano w kale. Około 20-30% klarytromycyny jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Odsetek ten rośnie wraz ze zwiększeniem dawki. Niewydolność nerek zwiększa stężenie klarytromycyny w osoczu, jeśli dawka nie zostanie zmniejszona.

Całkowity klirens osoczowy oszacowano na około 700 ml/min, a klirens nerkowy na około 170 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek: Zmniejszenie czynności nerek powoduje zwiększenie stężenia w osoczu klarytromycyny i jej czynnego metabolitu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 4-tygodniowych badaniach na zwierzętach, wykazano, że toksyczność klarytromycyny jest związana z dawką i czasem trwania leczenia. U wszystkich gatunków pierwsze objawy toksyczności obserwowano w wątrobie, gdzie zmiany były widoczne w ciągu 14 dni u psów i małp. Poziomy narażenia ogólnoustrojowego związane z tym działaniem toksycznym nie są dokładnie poznane, ale dawki toksyczne (300 mg/kg/dobę) były wyraźnie większe niż dawki terapeutyczne zalecane u ludzi. Inne narażone tkanki to żołądek, grasica i inne tkanki limfatyczne oraz nerki. W dawkach zbliżonych do terapeutycznych, przekrwienie spojówek i łzawienie występowało jedynie u psów. Po dawce 400 mg/kg/dobę, u niektórych psów i małp występowało zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że klarytromycyna nie ma potencjału genotoksycznego. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono działania mutagennego klarytromycyny.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały, że stosowanie klarytromycyny w dawce dwa razy większej od dawki leczniczej u królików (dożylnie) i 10 razy większej od dawki leczniczej u małp (doustnie) spowodowało zwiększenie częstości występowania poronień samoistnych. Dawki te były związane z toksycznością u matki. Nie obserwowano działania embriotoksycznego i teratogennego w badaniach na szczurach. Jednakże obserwowano wady układu sercowo-naczyniowego podczas dwóch badań u szczurów otrzymujących dawki 150 mg/kg/dobę. U myszy po dawkach 70 x większych od dawki leczniczej, z różną częstością (3-30%) występował rozszczep podniebienia.

Obecność klarytromycyny stwierdzono w mleku zwierząt w okresie laktacji.

U 3-dniowych myszy i szczurów, wartości LD₅₀ stanowiły około połowę wartości u dorosłych zwierząt. U młodych zwierząt profile toksyczności były podobne do tych u starszych zwierząt, chociaż w niektórych badaniach odnotowano zwiększenie nefrotoksyczności u noworodków szczurów. Nieznaczne zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi stwierdzono również u młodych zwierząt.

Klarytromycyna nie była badana pod kątem działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K30

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Kwas stearynowy 50

Otoczka Opadry Yellow 20H52875

Hypromeloza 5mPa.s

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Wanilina

Hydroksypropyloceluloza

Talk

Żółcień chinolinowa (18-24 %) (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla 250 mg:

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający: 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 lub 500 tabletek, w tekturowym pudełku.

Dla 500 mg:

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający: 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 lub 500 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg – 23942; 500 mg - 23943

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.01.2022