CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabion UNO, 500 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 638,8 mg klarytromycyny cytrynianu, co odpowiada 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda tabletka powlekana zawiera 293,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu

Żółta, podłużna, obustronnie wypukła tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Klabion UNO jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń spowodowanych przez mikroorganizmy wrażliwe na klarytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- Pozaszpitalne zapalenie płuc o nasileniu łagodnym do umiarkowanego
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane)
- Bakteryjne zapalenie gardła
- Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:
Zwykle zalecana dawka produktu Klabion UNO u dorosłych pacjentów to jedna tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu 500 mg raz na dobę, przyjmowana z posiłkiem.
W cięższych zakażeniach dawkowanie można zwiększyć do dwóch tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg przyjmowanych jednorazowo raz na dobę. Dawka musi być przyjmowana codziennie o tej samej porze. Tabletki muszą być połykane w całości.
Leczenie trwa zwykle od 6 do 14 dni.

Młodzież w wieku 12 lat i powyżej:
Tak jak u dorosłych.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:
Nie badano stosowania produktu Klabion UNO u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Klabion UNO u dzieci w wieku poniżej 12 lat. W związku z tym u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zwykle zalecana dawka wynosi 250 mg raz na dobę.
Ponieważ tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie można podzielić, u tych pacjentów należy stosować tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.
W ciężkich zakażeniach zalecana dawka to jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 500 mg raz na dobę.
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawki.
Zwykle leczenie trwa od 6 do 14 dni. U tych pacjentów czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 14 dni.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:
Nie zaleca się stosowania produktu Klabion UNO u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Czas trwania leczenia:
Czas trwania leczenia klarytromycyną zależy od stanu klinicznego pacjenta i w każdym przypadku musi być określony przez lekarza.
- Czas trwania leczenia wynosi zwykle 6 do 14 dni.
- Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- W zakażeniach wywołanych przez Streptococcus pyogenes (paciorkowiec beta-hemolizujący z grupy A) leczenie powinno trwać co najmniej 10 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Stosowanie klarytromycyny równocześnie z tikagrelorem lub ranolazyną jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy lub dihydroergotaminy) jest przeciwwskazane, ponieważ może to wywołać objawy zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych postaci midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Nie wolno stosować klarytromycyny u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią lub hipomagnezemią), ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Nie wolno stosować klarytromycyny u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT (wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT) lub arytmią komorową, w tym zaburzeniami typu *torsade de pointes* w wywiadzie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie wolno stosować klarytromycyny jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna), ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Stosowanie klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z zaburzeniem czynności nerek jest przeciwwskazane.

Klarytromycyny (podobnie jak innych silnych inhibitorów CYP3A4) nie wolno stosować u pacjentów przyjmujących kolchicynę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobiecie w ciąży bez dokładnego rozważenia zagrożenia i korzyści, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Klarytromycyna jest metabolizowana głównie przez wątrobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania tego antybiotyku pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby. Należy także zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz także punkt 4.3).

Podczas stosowania klarytromycyny opisywano zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wątrobowokomórkowe i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez. Takie zaburzenie wątroby może być ciężkie; na ogół jest przemijające.

Zgłoszono przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli mieć istniejącą uprzednio chorobę wątroby lub też mogli przyjmować leki o działaniu hepatotoksycznym. Należy pouczyć pacjentów o konieczności przerwania leczenia i skontaktowania się ze swoim lekarzem w razie pojawienia się objawów choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemny kolor moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jego nasilenie może się wahać od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki związanej z *Clostridioides difficile* (ang. CDAD - *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*) zgłaszano podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia skład prawidłowej flory bakteryjnej okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. Należy rozważyć rozpoznanie CDAD u wszystkich pacjentów z biegunką po antybiotykoterapii. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ według doniesień CDAD może występować nawet po dwóch miesiącach od podawania leków przeciwbakteryjnych. Dlatego też należy rozważyć przerwanie leczenia klarytromycyną, niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić badania mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Unikać stosowania leków hamujących perystaltykę jelit.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki toksycznego działania kolchicyny podawanej jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i (lub) u pacjentów z niewydolnością nerek, niektóre zakończone zgonem (patrz punkty 4.5 i 4.8). Jednoczesne stosowanie kolchicyny i klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i pochodnych triazolobenzodiazepiny, takich jak triazolam czy midazolam podawany dożylnie lub dopoliczkowo (na śluzówkę jamy ustnej) (patrz punkt 4.5).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i innych leków ototoksycznych, zwłaszcza antybiotyków aminoglikozydowych. Należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch podczas leczenia oraz po jego zakończeniu.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe
Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych, w tym klarytromycyny, obserwowano wydłużenie repolaryzacji komór serca oraz odstępu QT, co zwiększa ryzyka rozwoju zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*) stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane: u pacjentów przyjmujących astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadynę; u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipomagnezemia lub hipokaliemia; oraz u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3).
Ponadto klarytromycynę należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:
- u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub istotną klinicznie bradykardią;
- u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT (inne niż te, które są przeciwskazane).

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 występującą oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy, ważne jest przeprowadzenie testów antybiotykowrażliwości przed przepisywaniem klarytromycyny do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc klarytromycyna powinna być stosowana w skojarzeniu z odpowiednimi dodatkowymi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu łagodnym do umiarkowanego
Zakażenia takie są najczęściej spowodowane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*, a oba te drobnoustroje mogą być oporne na makrolidy. Dlatego ważne jest przeprowadzenie testów antybiotykowrażliwości. W przypadkach, w których niemożliwe jest użycie antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu uczulenia), lekiem pierwszego wyboru mogą być inne antybiotyki, takie jak klindamycyna. Dopiero obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe odgrywają pewną rolę w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, takich jak te wywołane przez *Corynebacterium minutissimum*, trądzik pospolity i róża oraz w sytuacjach, w których niemożliwe jest leczenie penicylinami.

W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)], należy natychmiast przerwać leczenie klarytromycyną i pilnie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Klarytromycynę należy stosować z ostrożnością podczas jednoczesnego podawania z lekami indukującymi enzymy cytochromu CYP3A**4** (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie ze statynami donoszono o przypadkach rabdomiolizy. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe miopatii. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczonej do obrotu dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez CYP3A (np. fluwastatyny) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki hipoglikemizujące i (lub) insulina
Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z doustnymi środkami hipoglikemizującymi (takimi jak pochodne sulfonylomocznika) i (lub) insuliną może spowodować znaczącą hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe
Istnieje ryzyko wystąpienia poważnego krwotoku i znaczącego zwiększenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz wydłużenia czasu protrombinowego w przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i warfaryny (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość 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).

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

Należy również zwrócić uwagę na możliwość istnienia odporności krzyżowej pomiędzy klarytromycyną i innymi makrolidami, jak również linkomycyną i klindamycyną.

Substancje pomocnicze
Każda tabletka zawiera 293,2 mg laktozy. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie następujących leków jest bezwzględnie przeciwwskazane z powodu ryzyka ciężkich działań związanych z interakcjami lekowymi:

Astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadyna
Obserwowano zwiększone stężenia cyzaprydu u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes*. Podobne działania obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Według doniesień makrolidy zmieniają metabolizm terfenadyny, powodując zwiększenie jej stężeń, co czasami związane było z zaburzeniami rytmu serca, takimi jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu obejmującym 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało dwu- do trzykrotnego zwiększenie stężenia kwasowego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, które nie prowadziły do żadnego działania wykrywalnego klinicznie. Podobne działania obserwowano podczas jednoczesnego podawania astemizolu i innych makrolidów.

Alkaloidy sporyszu
Doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że jednoczesne podawanie klarytromycyny z ergotaminą lub dihydroergotaminą wiąże się z ostrą toksycznością alkaloidów sporyszu, charakteryzującą się skurczem naczyń krwionośnych oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego.
Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z alkaloidami sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)
Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te w znacznym stopniu są metabolizowane przez CYP3A4 i jednoczesne stosowanie z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami notowano występowanie rabdomiolizy. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastatyny i simwastatyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi lekami z grupy statyn.
Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczonej do obrotu dawki statyny. Należy rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez cytochrom CYP3A (np. fluwastatyny). Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii.

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Leki, które są induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, produkty zawierające ziele dziurawca) mogą nasilać metabolizm klarytromycyny. Może to prowadzić do osiągania stężeń subterapeutycznych klarytromycyny i zmniejszenia jej skuteczności.
Ponadto, może być konieczne kontrolowanie stężenia induktora CYP3A4 w osoczu, którego stężenie może zwiększyć się z powodu hamowania CYP3A4 przez klarytromycynę (patrz także odpowiednie informacje o produkcie dla stosowanego induktora CYP3A4).

Jednoczesne podawanie ryfabutyny i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyny oraz zmniejszenie stężenia klarytromycyny w surowicy wraz ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka.

Następujące leki mają znane lub podejrzewane działanie wpływające na stężenia klarytromycyny w krwioobiegu; konieczne może być modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leku.

Flukonazol
Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę oraz klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie średniego minimalnego stężenia klarytromycyny (C_{min}) i pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym o odpowiednio 33% i 18%. Jednoczesne podawanie flukonazolu nie miało znaczącego wpływu na stężenie czynnego metabolitu 14(R)-hydroksyklarytromycyny w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności modyfikacji dawki klarytromycyny.

Rytonawir
W badaniu farmakokinetyki wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg rytonawiru co osiem godzin i 500 mg klarytromycyny co 12 godzin spowodowało znaczące zahamowanie metabolizmu klarytromycyny. Podczas jednoczesnego podawaniu rytonawiru C_{max} klarytromycyny zwiększyło się

o 31%, C_{min} zwiększyło się o 182%, a AUC zwiększyło się o 77%. Zaobserwowano praktycznie całkowite zahamowanie tworzenia 14-OH-klarytromycyny. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (z klirensem kreatyniny 30 do 60 ml/min) należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 50%. U pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. Nie należy stosować klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę jednocześnie z inhibitorami proteazy.

Podobną modyfikację dawki należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, gdy rytonawir stosowany jest jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z innymi inhibitorami proteazy HIV, w tym z atazanawirem i sakwinawirem (patrz podpunkt „Dwukierunkowe interakcje farmakokinetyczne" poniżej).

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna
Silne induktory układu metabolicznego cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszyć metabolizm klarytromycyny, a tym samym zmniejszać jej stężenie w osoczu, zwiększając jednocześnie stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny – metabolitu, który również wykazuje aktywność wobec drobnoustrojów. Ponieważ aktywność mikrobiologiczna klarytromycyny i 14(R)-hydroksyklarytromycyny jest różna dla różnych bakterii, podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i takich induktorów można nie osiągnąć zamierzonego działania leczniczego.

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

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A
Jednoczesne podawanie klarytromycyny, która ma znane działanie hamujące CYP3A, i leku metabolizowanego głównie przez CYP3A może być związane ze zwiększeniem stężenia danego leku, co może nasilać lub wydłużać zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane jednocześnie stosowanego leku.

Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących substraty CYP3A: astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadynę ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór i *torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie klarytromycyny jest również przeciwwskazane z alkaloidami sporyszu, doustnym midazolamem, inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 (np. lowastatyna i symwastatyna), kolchicyną, tikagrelorem i ranolazyną (patrz punkt 4.3).

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

Należy zachować ostrożność, jeśli klarytromycyna jest podawana jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że są substratami enzymu CYP3A, zwłaszcza jeśli substrat CYP3A ma wąski margines bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest intensywnie metabolizowany przez ten enzym.
Należy rozważyć modyfikację dawkowania oraz, gdy to możliwe, dokładnie kontrolować stężenia leków metabolizowanych głównie przez CYP3A u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę.

Leki i klasy leków, o których wiadomo lub podejrzewa się, że są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A to (ale ta lista nie jest wyczerpująca): alprazolam, karbamazepina, cylostazol, cyklosporyna, dyzopiramid, ibrutynib, metyloprednizolon, midazolam (podawany dożylnie), omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, syrolimus, takrolimus, triazolam i winblastyna. Do leków wchodzących w interakcję na drodze podobnych mechanizmów za pośrednictwem innych izoenzymów cytochromu P450 zalicza się fenytoinę, teofilinę i kwas walproinowy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC, ang. *direct acting oral anticoagulants*)
Dabigatran, lek z grupy DOAC, jest substratem białka transportującego pompy lekowej, Pgp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty Pgp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwarytmiczne
Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o występowaniu zaburzeń typu *torsade de pointes* podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z chinidyną lub dyzopiramidem. W przypadku jednoczesnego stosowania klarytromycyny z tymi lekami należy obserwować EKG w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc. Należy także monitorować stężenia tych leków w surowicy.

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

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

Omeprazol
Zdrowym dorosłym ochotnikom podawano klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) w połączeniu z omeprazolem (40 mg na dobę). W warunkach jednoczesnego podawania z klarytromycyną stężenie omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym było zwiększone (C_{max}, AUC_{0-24}, i $t_{1/2}$ wzrosły odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia dobowa wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2 podczas podawania samego omeprazolu oraz 5,7 podczas podawania omeprazolu w połączeniu z klarytromycyną.

Syldenafil, tadalafil i wardenafil
Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, przez CYP3A, a działanie CYP3A może być zahamowane przez jednocześnie podawaną klarytromycynę. Jednoczesne podawanie klarytromycyny z syldenafilem, tadalafilem lub wardenafilem najprawdopodobniej spowoduje zwiększenie ekspozycji na dany inhibitor fosfodiesterazy.

W przypadku jednoczesnego podawania z klarytromycyną należy rozważyć zmniejszenie dawkowania syldenafilu, tadalafilu lub wardenafilu.

Teofilina, karbamazepina
Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielkie, ale znamienne statystycznie ($p \leq 0,05$) zwiększenie stężeń teofiliny lub karbamazepiny we krwi podczas podawania każdego z tych leków jednocześnie z klarytromycyną. Konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki.

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, acenocoumarol)

W pojedynczych przypadkach u pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe działanie farmakologiczne tych leków może nasilać się, a nawet mogą wystąpić działania toksyczne. Należy uważnie monitorować międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas protrombinowy u pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe.

Tolterodyna
W głównym szlaku metabolizmu tolterodyny uczestniczy izoforma 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednakże w pewnej części populacji ogólnej, pozbawionej CYP2D6, w zidentyfikowanym szlaku metabolizmu uczestniczy CYP3A.

W tej części populacji zahamowanie CYP3A powoduje znaczące większe stężenie tolterodyny w surowicy. W populacji ze słabym metabolizmem przez CYP2D6 konieczne może być zmniejszenie dawkowania tolterodyny w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)
Podczas jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), AUC midazolamu było zwiększone 2,7 razy po dożylnym podaniu midazolamu. W przypadku dożylnego podawania midazolamu jednocześnie z klarytromycyną należy dokładnie obserwować pacjenta, aby umożliwić modyfikację dawki w razie potrzeby.
Podawanie midazolamu na błonę śluzową jamy ustnej, co mogłoby ominąć przedukładową eliminację leku, będzie raczej prowadzić do podobnej interakcji jak po podaniu dożylnym midazolamu niż jak po podaniu doustnym. Te same środki ostrożności należy stosować także w przypadku innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, także podczas podawania triazolamu i alprazolamu. W przypadku benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), wystąpienie klinicznie istotnych interakcji z klarytromycyną jest mało prawdopodobne.

Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu o interakcjach pomiędzy lekami i objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (np. senność i splątanie) podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Sugeruje się obserwację pacjenta, aby wykryć zwiększone działanie farmakologiczne na OUN.

Nie ma dostępnych danych *in vivo* dotyczących ludzi opisujących interakcje między klarytromycyną a następującymi lekami: aprepitant, eletryptan, halofantryna i zyprazydon.
Jednakże, ponieważ dane z badań *in vitro* sugerują, że leki te są substratami CYP3A, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z klarytromycyną.
Eletryptanu nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami CYP3A, takimi jak klarytromycyna.
Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia o interakcjach inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z cyklosporyną, takrolimusem, metyloprednizolonem, winblastyną i cylostazolem.

Inne interakcje

Aminoglikozydy
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami ototoksycznymi, w szczególności z antybiotykami aminoglikozydowymi (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna
Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i białka transportowego, glikoproteiny P (Pgp). Klarytromycyna i inne makrolidy mają znane działanie hamujące zarówno CYP3A, jak i Pgp.
W przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i kolchicyny zahamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kolchicynę.
Podawanie klarytromycyny równocześnie z kolchicyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Digoksyna
Digoksyna jest substratem transportowanym przez glikoproteinę P (Pgp). Klarytromycyna ma znane działanie hamujące Pgp. W przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i digoksyny

zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na digoksynę. Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano zwiększone stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę. U niektórych pacjentów wystąpiły objawy kliniczne odpowiadające zatruciu digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące potencjalnie doprowadzić do zgonu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę należy dokładnie kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Zydowudyna
Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny dorosłym pacjentom z zakażeniem HIV może spowodować zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna zakłóca wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w dużym stopniu uniknąć, rozdzielając dawki tak, by zachować 4-godzinny odstęp pomiędzy podaniem klarytromycyny i zydowudyny.

Interakcja ta nie występuje u dzieci z zakażeniem HIV przyjmujących klarytromycynę w zawiesinie i zydowudynę. Interakcja ta jest mało prawdopodobna podczas podawania klarytromycyny we wlewie dożylnym.

Fenytoina i kwas walproinowy
Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia o interakcjach inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami, które nie są metabolizowane przez CYP3A, w tym fenytoiną i kwasem walproinowym.
Zaleca się oznaczenie stężenia w surowicy w przypadku jednoczesnego podawania tych leków z klarytromycyną.
Donoszono o przypadkach zwiększenia stężeń tych leków.

Dwukierunkowe interakcje farmakokinetyczne

Atazanawir
Zarówno klarytromycyna jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A i istnieją dowody dwukierunkowej interakcji pomiędzy tymi lekami. Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na klarytromycynę i 70% zmniejszenie ekspozycji na 14(R)-hydroksyklarytromycynę, z jednoczesnym zwiększeniem AUC atazanawiru o 28%.

Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 50%.

U pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny.
Nie należy stosować klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę jednocześnie z inhibitorami proteazy.

Antagoniści wapnia
Ze względu na ryzyko niedociśnienia zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów wapnia metabolizowanych przez CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem). W wyniku interakcji może zwiększyć się w osoczu stężenie zarówno klarytromycyny, jak i antagonistów wapnia. W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil stwierdzano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmie oraz kwasicę mleczanową.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do dwukierunkowych interakcji pomiędzy tymi lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenia itrakonazolu w osoczu, natomiast itrakonazol może zwiększać stężenia klarytromycyny w osoczu.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę powinni być dokładnie obserwowani czy nie wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe nasilonego lub przedłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir
Zarówno klarytromycyna jak i sakwinawir są substratami i inhibitorami CYP3A i istnieją dowody dwukierunkowych interakcji pomiędzy tymi lekami.

Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki żelatynowe miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) u 12 zdrowych ochotników miało wpływ na wartość pola pod krzywą (AUC) oraz stężenie maksymalne (C_{max}) sakwinawiru w stanie stacjonarnym, a ich wartości były o 177% i 187% większe od wartości obserwowanych podczas podawania samego sakwinawiru.

Wartości AUC i C_{max} dla klarytromycyny było około 40% większe od wartości obserwowanych podczas podawania samej klarytromycyny. Nie ma konieczności modyfikacji dawki podczas jednoczesnego podawania tych dwóch leków w badanych dawkach/postaciach przez ograniczony czas.

Obserwacje z badań interakcji z zastosowaniem miękkich kapsułek żelatynowych mogą nie być reprezentatywne dla działań obserwowanych podczas stosowania sakwinawiru w postaci twardych kapsułek żelatynowych.

Obserwacje z badań interakcji obejmujących sakwinawir podawany bez wzmocnienia innym lekiem mogą nie być reprezentatywne dla działań obserwowanych podczas stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z rytonawirem. Podczas stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z rytonawirem należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz podpunkt powyżej „Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę").

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ustalono 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. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią
Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia niemowląt piersią. Klarytromycyna w małych ilościach jest wydzielana do mleka kobiecego. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki.

Płodność
Badania płodności na szczurach nie wykazały szkodliwego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak danych na temat wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy pamiętać o możliwości występowania takich działań niepożądanych, jak: zawroty głowy, splątanie i dezorientacja.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze i najpowszechniejsze działania niepożądane związane z leczeniem klarytromycyną zarówno wśród pacjentów dorosłych, jak i dzieci, obejmują ból w jamie brzusznej, biegunkę, nudności, wymioty i zaburzenia smaku.

Te działania niepożądane mają zwykle łagodne nasilenie i są zgodne ze znamym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz punkt 4.8, podpunkt b).

W badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości występowania tych działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych pomiędzy pacjentami z istniejącym uprzednio zakażeniem prątkowym, a pacjentami bez takiego zakażenia.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i tabletek o przedłużonym uwalnianiu na rynek.

Działania uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z klarytromycyną podzielone są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania wg następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) oraz nieznana (działania niepożądane z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, jeżeli nasilenie mogło być oszacowane.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥ 1/100 do < 1/10**	**Niezbyt często ≥1/1,000 do < 1/100**	**Nieznana* (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej[1] Kandydoza Zapalenie żołądka i jelit[2] Zakażenie[3] Zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego Róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia[4] Trombocytoza[3] Eozynofilia[4]	Agranulocytoza Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktoidalna[1] Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt Zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk Nerwowość[3]	Zaburzenie psychotyczne Stan splątania[5] Depersonalizacja Depresja Dezorientacja Omamy Nieprawidłowe sny Mania
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Ból głowy	Utrata świadomości[1] Dyskineza[1] Zawroty głowy Senność[5] Drżenie mięśniowe	Drgawki Brak smaku Zaburzenia węchu Brak węchu Parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy z uczuciem wirowania (vertigo) Zaburzenie słuchu Dzwonienie w uszach	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca[1] Migotanie przedsionków[1] Wydłużenie odstępu QT w EKG Skurcze dodatkowe[1] Kołatanie serca	Zaburzenia typu *torsade de pointes* Częstoskurcz komorowy Migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń[1]		Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma[1] Krwawienie z nosa[2] Zator płuc[1]	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Wymioty Niestrawność Nudności Ból w jamie brzusznej	Zapalenie przełyku[1] Refluks żołądkowo-przełykowy[2] Zapalenie żołądka Ból odbytu[2] Zapalenie jamy ustnej Zapalenie języka Powiększenie obwodu brzucha[4] Zaparcie Suchość w ustach Odbijanie ze zwracaniem treści Wzdęcia	Ostre zapalenie trzustki Przebarwienie języka Przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Cholestaza[4] zapalenie wątroby[4] Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niewydolność wątroby Żółtaczka wątrobowokomórkowa

			Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy[4]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Nadmierna potliwość	Pęcherzowe zapalenie skóry[1] Świąd Pokrzywka Wysypka plamkowo-grudkowa[3]	Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) (np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)) Trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni[3], Sztywność mięśniowo-szkieletowa[1] Ból mięśni[2]	Rozpad mięśni prążkowanych (rabdomioliza)[2,6] 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 żyły w miejscu wstrzyknięcia[1]	Ból w miejscu wstrzyknięcia[1] Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia[1]	Złe samopoczucie[4] Gorączka[3] Astenia Ból w klatce piersiowej[4] Dreszcze[4] Zmęczenie[4]	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin (współczynnik albuminowo-globulinowy)[1] Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi[4] Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi[4]	Zwiększenie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) Wydłużenie czasu protrombinowego Nieprawidłowy kolor moczu

* Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na lek. Szacuje się, że narażenie pacjentów na klarytromycynę przekracza 1 miliard dni leczenia.

[1] Działania niepożądane zgłoszone tylko dla postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
[2] Działania niepożądane zgłoszone tylko dla postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
[3] Działania niepożądane zgłoszone tylko dla postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej
[4] Działania niepożądane zgłoszone tylko dla postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu
[5,6] Patrz podpunkt c)

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia są specyficzne dla postaci dożylnej klarytromycyny.

W niektórych doniesieniach dotyczących rabdomiolizy klarytromycyna była podawana jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą powodować rabdomiolizę, takimi jak statyny, fibraty, kolchicyna lub allopurynol (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu o interakcjach pomiędzy lekami i objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (np. senność i splątanie), podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Sugeruje się obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia objawów nasilonego działania farmakologicznego na OUN (patrz punkt 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.

Specjalne populacje: działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniem odporności: patrz podpunkt e).

d. Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kliniczne z klarytromycyną w postaci zawiesiny dla dzieci, podawaną dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny przyjmować klarytromycynę w postaci zawiesiny.
Oczekuje się, że częstości występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

e. Inne szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniem odporności

U pacjentów z AIDS lub zaburzeniem odporności z innych przyczyn, leczonych dużymi dawkami klarytromycyny przez długi okres z powodu zakażeń prątkami, często trudno było odróżnić zdarzenia niepożądane o możliwym związku z podawaniem klarytromycyny od objawów zespołu nabytego braku odporności wywołanego przez wirusa (HIV) lub chorób współistniejących.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów przyjmujących klarytromycynę w dawce dobowej 1000 mg obejmowały: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból w jamie brzusznej, biegunkę, wysypkę, wzdęcia, ból głowy, zaparcie, zaburzenia słuchu oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT).

Dodatkowe, rzadko występujące zdarzenia obejmowały duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej.

U tych pacjentów z zaburzeniem odporności ocena parametrów laboratoryjnych została przeprowadzona przez analizę wyników znacznie wykraczających poza wartości prawidłowe (tzn. skrajnie wysoki lub niski limit) dla danego testu. Przy stosowaniu tych kryteriów u około 2% do 3% z pacjentów przyjmujących 1000 mg klarytromycyny na dobę stwierdzono znaczące zwiększenie aktywności AspAT i AlAT powyżej normy oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów z tych dwóch grup dawkowania stwierdzono także zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi.

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

Doniesienia wskazują, że przyjęcie dużych ilości klarytromycyny może być przyczyną objawów żołądkowo-jelitowych. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny, wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowania paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.
Działania niepożądane towarzyszące przedawkowaniu należy leczyć przez płukanie żołądka oraz środki podtrzymujące.
Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, stężenie klarytromycyny w surowicy nie zmienia się znacząco pod wpływem hemodializy czy dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Klasyfikacja ATC:
Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy, kod ATC: J01FA09

Mechanizm działania
Klarytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Wywiera swoje działanie przeciwbakteryjne poprzez hamowanie śródkomórkowej syntezy białek wrażliwych bakterii. Wiąże się selektywnie z jednostką 50S rybosomu bakterii, uniemożliwiając w ten sposób translokację aktywowanych aminokwasów.

Klarytromycyna wywiera istotne działanie bakteriobójcze na kilka szczepów bakterii. Należą do nich: *H. influenzae, S. pneumoniae, S. pyogenes, S. aureus, M. catarrhalis, H. pylori, C. pneumoniae, M. pneumoniae, L. pneumophila, M. avium* i *M. intracellulare*.

Metabolit 14(R)-hydroksylowy klarytromycyny, produkt metabolizmu leku macierzystego u ludzi, również wywiera działanie przeciwbakteryjne. Metabolit jest mniej aktywny niż związek macierzysty wobec większości mikroorganizmów, włącznie z *Mycobacterium spp*. Wyjątkiem jest pałeczka *Haemophilus influenzae*, wobec której metabolit ten jest 1-2 razy aktywniejszy niż związek macierzysty. Klarytromycyna w połączeniu z tym metabolitem wykazuje, w zależności od szczepu, działanie addytywne lub synergistyczne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Zależności farmakokinetyczne i 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. Stężenie klarytromycyny w tkance migdałków i całych płuc jest 2 do 6 razy większe niż stężenie obserwowane w osoczu. W poniższej tabeli przedstawione są stężenia obserwowane w tkankach i surowicy podczas prowadzonych przez firmę Abbott badań obejmujących tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. *immediate release*).

Średnie stężenie klarytromycyny [250 mg 2 razy na dobę]

Typ tkanki	Tkanka	Surowica
Migdałek	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Płuco	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Farmakokinetyka doustnie podawanej klarytromycyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (MR, ang. *modified-release*) była badana u dorosłych ludzi (patrz punkt 5.2) i porównywana z klarytromycyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu (IR) w dawce 250 i 500 mg. Stwierdzono, że stopień wchłaniania – pole pod krzywą (AUC) – jest równoważny podczas podawania odpowiadających łącznych dawek dobowych. Można oczekiwać, że równoważne wartości AUC będą związane ze stężeniem leku w tkankach, równoważnym do obserwowanego podczas podawania klarytromycyny w tabletkach IR.

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników wykazano, że stężenie klarytromycyny w płynie na powierzchni śródbłonka (pęcherzyków płucnych) (ELF, ang. *epithelial lining fluid*) po podaniu postaci MR przekraczało 1 µg/ml przez 24 godziny i 10 µg/ml przez okres do 18 godzin. U większości osób stężenie klarytromycyny w ELF było około 30 razy większe niż stężenie w osoczu, a stosunek ten wydawał się być niezależny od postaci i punktu czasowego oznaczenia. Maksymalne stężenie w tkankach przekraczające 40 µg/ml zaobserwowano podczas podawania postaci MR, co wskazuje na intensywny wychwyt klarytromycyny do tkanki płuc. Stężenie to znacznie przekracza wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla wszystkich typowych patogenów odpowiedzialnych za pozaszpitalne zakażenia dróg oddechowych.

W większości przypadków klarytromycyna ulega intensywnej kumulacji w makrofagach pęcherzyków płucnych (AM ang. *alveolar macrophages*), osiągając u większości pacjentów stężenie w AM około 100-600 razy większe od stężenia w osoczu i 4-18 razy większe od stężenia w ELF. Podczas gdy stężenia 14(R)-hydroksyklarytromycyny w AM były u części pacjentów nieoznaczalne ilościowo i raczej zmienne, stężenia w AM były zasadniczo podobne w przypadku tabletek MR i IR. Stężenia w AM były większe od stężeń w osoczu, jednak kumulacja metabolitu była mniejsza niż związku macierzystego.

Mechanizm oporności
Nabyta oporność *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* na makrolidy powstaje głównie za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* i *mef* lub *msr*).
Wiązanie się leku przeciwbakteryjnego z rybosomem jest zahamowane przez metylację rybosomu przez enzym (*erm*). Alternatywnie mechanizm efluksowy (pompy wypływowej) (*mef* lub *msr*) może uniemożliwić dotarcie leku przeciwbakteryjnego do punktu docelowego na rybosomie przez wypompowanie leku poza komórkę. Nie stwierdzono mechanizmów oporności nabytej u drobnoustrojów *Moraxella* ani *Haemophilus spp*. Mechanizmy oporności na makrolidy są równie skuteczne wobec makrolidów 14- i 15-członowych, w tym erytromycyny, klarytromycyny,

roksytromycyny i azytromycyny. Mechanizmy oporności na penicyliny i na makrolidy nie są ze sobą związane.

Należy również zwrócić uwagę na możliwość istnienia oporności krzyżowej przez mechanizm *erm* pomiędzy makrolidami, takimi jak klarytromycyna, a linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

Klarytromycyna ma działanie antagonistyczne do przeciwbakteryjnego działania antybiotyków beta-laktamowych. Wykazuje także działanie antagonistyczne do działania linkomycyny i klindamycyny, przynajmniej w warunkach *in vitro*.

Stężenia graniczne
Europejska komisja ds. badania wrażliwości na leki przeciwbakteryjne (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ustaliła następujące stężenia graniczne dla klarytromycyny, oddzielające mikroorganizmy wrażliwe od opornych.

Stężenia graniczne (MIC, µg/ml)		
Drobnoustrój	Wrażliwy (≤)	Oporny (>)
Staphylococcus spp.[1]	1 µg/ml	2 µg/ml
Streptococcus spp.[1] *(grupy A, B, C* i *G)*	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Streptococcus pneumoniae[1]	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Moraxella catarrhalis[1]	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Helicobacter pylori	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Erytromycyna może być stosowana do określania wrażliwości na klarytromycynę.

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, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynamniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa.

Klarytromycyna wywiera wyraźne działanie na szerokie spektrum bakterii tlenowych, beztlenowych, Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz kwasoopornych. Aktywność 14(R)-hydroksyklarytromycyny jest większa niż klarytromycyny wobec *Haemophilus influenzae*. Badania przeprowadzone *in vitro* sugerują działanie addytywne klarytromycyny w połączeniu z tym metabolitem wobec *H. influenzae*.

Kategoria 1: drobnoustroje wrażliwe		
Gram-dodatnie	Gram-ujemne	Inne
Listeria monocytogenes *Clostridium perfringens* *Peptococcus niger* *Proprionibacterium acnes* Paciorkowce z grupy F	*Bordetella pertussis* *Haemophilus influenzae*[§] *Legionella pneumophila* *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida*	*Borrelia burgdorferi* *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) *Chlamydia trachomatis* *Mycobacterium avium* *Mycobacterium chelonae* *Mycobacterium fortuitum* *Mycobacterium intracellulare* *Mycobacterium kansasii* *Mycobacterium leprae* *Mycoplasma pneumoniae*
Kategoria 2: drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem nabytej oporności[#]		
Staphylococcus aureus (oporny lub wrażliwy* na metycylinę)[+] Gronkowce koagulazo-ujemne [+] *Streptococcus pneumoniae* *[+] *Streptococcus pyogenes* * Paciorkowce z grupy B, C, G *Streptococcus spp.*		

Kategoria 3: drobnoustroje o oporności wrodzonej
Enterobacteriaceae Pałeczki Gram-ujemne niefermentujące laktozy
* gatunki, wobec których skuteczność wykazano w badaniach klinicznych (jeżeli były wrażliwe)
§ Stężenia graniczne dla makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono w celu sklasyfikowania najczęściej występującego typu *H. influenzae* jako pośrednio wrażliwego
+ Wskazuje gatunki, dla których na co najmniej jednym obszarze/kraju/regionie Unii Europejskiej zaobserwowano duży wskaźnik oporności (tzn. ponad 50%)
# ≥ 10% odporności w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Kinetyka doustnie podawanej klarytromycyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu była badana u dorosłych ludzi i porównywana z klarytromycyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 250 i 500 mg. Stwierdzono, że stopień wchłaniania jest porównywalny podczas podawania takich samych całkowitych dawek dobowych. Bezwzględna biodostępność wynosi około 50%. Stwierdzono brak lub nieznaczną nieprzewidywalną kumulację leku, a przebieg metabolizmu nie zmienił się po wielokrotnym podaniu u żadnego z badanych gatunków. Biorąc pod uwagę ten sam stopień wchłaniania, następujące dane z badań *in vitro* i *in vivo* stosują się do postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Dystrybucja
In vitro: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że średni stopień wiązania klarytromycyny z białkami osocza człowieka wynosi około 70% przy zakresie stężeń 0,45-4,5 µg/ml. Zmniejszenie stopnia wiązania do 41% przy stężeniu 45,0 µg/ml sugeruje możliwość wysycenia miejsc wiązania, ale dochodzi do tego tylko przy stężeniach znacznie przekraczających lecznicze stężenie leku.

In vivo: Stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego, jest kilkukrotnie większe od stężenia leku w krwiobiegu. Największe stężenie leku stwierdzono w tkance wątroby i płuc, gdzie stosunek stężenia w tkance do stężenia w osoczu wynosił 10 do 20.

Farmakokinetyka klarytromycyny jest nieliniowa. U pacjentów po posiłku, którym podawano 500 mg klarytromycyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu na dobę, maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym klarytromycyny i jej czynnego metabolitu 14-hydroksyklarytromycyny wynosiło odpowiednio 1,3 i 0,48 µg/ml. Podczas zwiększenia dawki do 1000 mg wartości te w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 2,4 i 0,67 µg/ml.

Metabolizm
Lek jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Opisane są trzy metabolity: N-desmetylo-klarytromycyna, dekladynozylo-klarytromycyna i 14-hydroksyklarytromycyna. Okres półtrwania eliminacji macierzystego leku i metabolitu wynosi odpowiednio około 5,3 i 7,7 godziny. Pozorne okresy półtrwania zarówno klarytromycyny, jak i jej hydroksylowanego metabolitu, miały tendencję do wydłużania się po większych dawkach.

Eliminacja
Około 40% dawki klarytromycyny jest wydalane z moczem.
Około 30% dawki jest wydalane z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach obejmujących podawanie dawek wielokrotnych toksyczne działanie klarytromycyny zależało od dawki oraz czasu trwania leczenia. U wszystkich gatunków zwierząt głównym narządem docelowym działania toksycznego była wątroba; u psów i małp zmiany patologiczne w wątrobie były obserwowane po 14 dniach. Nieznane jest stężenie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek związanej

z tym działaniem toksycznym, jednakże dawki toksyczne (w mg/kg masy ciała) były większe od zalecanych do stosowania w leczeniu pacjentów.

W różnych testach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano dowodów mutagennego działania klarytromycyny.

Badania wpływu na płodność i rozrodczość przeprowadzone na szczurach nie wykazały działań niepożądanych. Badania działania teratogennego przeprowadzone na szczurach (Wistar (doustnie) oraz Sprague-Dawley (doustnie i dożylnie)), królikach (nowozelandzkich białych) oraz makakach jawajskich nie wykazały żadnego teratogennego działania klarytromycyny. Jednakże dalsze podobne badania przeprowadzone na szczurach rasy Sprague-Dawley wykazały małą częstość występowania (6%) nieprawidłowości w obrębie układu krążenia, które okazały się być spowodowane spontaniczną ekspresją zmian genetycznych. Dwa badania na myszach wykazały zmienną częstość występowania (3-30%) rozszczepu podniebienia, a badania na małpach - utraty zarodków, ale tylko w dawkach o wyraźnym działaniu toksycznym dla matek.

Nie zgłoszono związanych z dawkowaniem leku innych działań toksycznych, które mogłyby mieć znaczenie podczas leczenia pacjentów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Hypromelozy ftalan
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka:
Hypromeloza 15cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Talk
Makrogol 400
Żółcień chinolinowa, lak (E104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający:

5, 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19673

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.01.2012 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 30.05.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.10.2021 r.