

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fromilid, 250 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 250 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sacharoza (1,28 g/5 ml zawiesiny)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe lub prawie białe, małe, niejednorodne granulki o zapachu pomarańczy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna w postaci zawiesiny doustnej jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc);
- zakażenia skóry i tkanek miękkich (np. liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, ropnie);
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*, zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne, dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Fromilid w postaci zawiesiny doustnej przeznaczony jest dla osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, dzieci i młodzież

Zalecana dawka dobową klarytromycyny w postaci zawiesiny wynosi 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (patrz tabela – Dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała), przy czym maksymalna dawka w leczeniu zakażeń, które nie zostały wywołane przez mykobakterie, wynosi 500 mg dwa razy na dobę.

Czas leczenia wynosi zwykle od 5 do 10 dni, w zależności od rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego i przebiegu choroby. Produkt można podawać podczas posiłku lub między posiłkami. Można podawać z mlekiem.

Dawkowanie u dzieci w zależności od masy ciała

Masa ciała	Objętość zawiesiny (250 mg/5 ml)
8-11 kg *	1,25 ml dwa razy na dobę
12-19 kg	2,5 ml dwa razy na dobę
20-29 kg	3,75 ml dwa razy na dobę
30-40 kg	5 ml dwa razy na dobę

* Dzieciom o masie ciała mniejszej niż 8 kg dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała (7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 0,5 ml/s (30 ml/min) lub stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 290 μ mol/l (3,3 mg/100 ml), dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tj. do 250 mg raz na dobę lub, w leczeniu cięższych zakażeń, do 250 mg dwa razy na dobę. U tych pacjentów leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Dawkowanie u pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez Mycobacterium

U dzieci, w przypadku stwierdzenia rozsianych lub zlokalizowanych zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) zalecana dobową dawkę klarytromycyny wynosi od 15 do 30 mg/kg mc. w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dawka wynosi 500 mg 2 razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzystne działanie kliniczne. Może być wskazane dodanie innych leków działających na *Mycobacterium*.

Sposób podawania

Zawiesina zawiera drobne ziarenka, których nie należy rozgryzać, ponieważ ich zawartość ma gorzki smak. 5 ml zawiesiny, odmierzonej aplikatorem załączonym do opakowania, zawiera 250 mg klarytromycyny.

Sporządzanie zawiesiny

Instrukcja dotycząca odtworzenia i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem patrz punkt 6.6.

Warunki przechowywania, patrz punkt 6.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki z grupy makrolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących produktów leczniczych: astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd, terfenadyna, ponieważ może to powodować

wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i komorowe zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy lub dihydroergotaminy), ponieważ może to wywołać objawy zatrucia sporyszem (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i doustnych postaci midazolamu (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT) lub komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z niewydolnością nerek.

Nie należy stosować klarytromycyny jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna), ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych silnych inhibitorów CYP3A4, klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów przyjmujących kolchicynę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorą, iwabradyną lub ranolazyną.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobietom w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, lekarz nie powinien zalecać klarytromycyny bez wnikliwej oceny, czy korzyść dla matki przeważa nad zagrożeniem dla płodu.

Długotrwałe stosowanie może, jak w przypadku innych antybiotyków, spowodować rozwój niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Należy zatem zachować szczególną ostrożność podając ten antybiotyk pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby. Należy również zachować szczególną ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Podczas stosowania klarytromycyny notowano zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz miąższowe i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez. Takie zaburzenie czynności wątroby może być ciężkie i jest na ogół przemijające. W niektórych przypadkach notowano niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Na ogół było to związane z poważnymi chorobami podstawowymi i (lub) stosowanymi równocześnie lekami. Należy poinformować

pacjenta, aby natychmiast przerwać przyjmowanie leku i zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub ból brzucha.

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD) obserwowano w związku ze stosowaniem prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego namnażania *C. difficile*. Rozpoznanie CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z biegunką występującą po leczeniu antybiotykami. Konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu, ponieważ o występowaniu CDAD informowano nawet po ponad dwóch miesiącach od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych.

Kolchicina. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano nasilenie toksycznego działania kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i kolchicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolowych pochodnych benzodiazepiny, takich jak triazolam i midazolam w postaci do podawania dożylnego i na błonę śluzową jamy ustnej (patrz punkt 4.5).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów leczonych makrolidami, w tym klarytromycyną obserwowano wydłużenie odstępu QT, mające wpływ na repolaryzację serca, niosące ze sobą ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). W związku ze zwiększeniem ryzyka wydłużenia odstępu QT i ryzyka arytmii komorowych (w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*) stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadynę, u pacjentów z hipokaliemią, u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT i arytmia komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Ponadto należy zachować ostrożność stosując klarytromycynę w niżej opisanych grupach pacjentów:

- pacjenci z chorobą tętnic wieńcowych, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia serca lub klinicznie istotną bradykardią;
- pacjenci przyjmujący równocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, inne niż te, które są przeciwwskazane.

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 rosnącą oporność *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, przed przepisaniem klarytromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc należy wykonać badanie wrażliwości na antybiotyki. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z dodatkowymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Zakażenia te są najczęściej wywołane przez bakterie *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, które mogą wykazywać odporność na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest wykonanie badań antybiotykowrażliwości. Jeśli nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu alergii), lekami z wyboru mogą być inne antybiotyki, np. klindamycyna. Uważa się obecnie, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum*, trądziku pospolitego i róży, oraz w przypadkach, kiedy nie można zastosować penicyliny.

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)], należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny jednocześnie z lekami indukującymi układ enzymatyczny cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe, linkomycynę i klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) - statyny. Stosowanie klarytromycyny jednocześnie z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi lekami z grupy statyn. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie ze statynami notowano przypadki rhabdomyolizy. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczanej do obrotu dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie takiej statyny, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak pochodne sulfonilomocznika) i (lub) insuliny może powodować istotną hipoglikemię. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku, istotnego zwiększenia wartości współczynnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, ang. *International Normalized Ratio*) i wydłużenia czasu protrombinowego. U pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować współczynnik INR i czas protrombinowy.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Ototoksyczność.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny razem z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, zwłaszcza antybiotykami aminoglikozydowymi. Jeśli wystąpią objawy świadczące o

uszkodzeniu narządu słuchu lub błędnika, zaleca się wykonanie odpowiednich badań kontrolnych po zakończeniu leczenia.

Fromilid zawiera sacharozę i sól

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

Każde 5 ml zawiesiny doustnej zawiera 1,28 g sacharozy. Produkt leczniczy zawiera 5,12 g sacharozy w maksymalnej dawce dobowej. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w wyniku interakcji

Astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadyna

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować zmiany w zapisie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzano również zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy, co sporadycznie wiązano z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami, takimi jak wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3-krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Alkaloidy sporyszu

Po wprowadzeniu leku 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 także ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Midazolam podawany doustnie

Gdy klarytromycynę w postaci tabletek (500 mg dwa razy na dobę) podawano równocześnie z midazolamem w postaci doustnej, pole pod krzywą (AUC) midazolamu zwiększyło się 7-krotnie. Jednoczesne doustne podawanie midazolamu i klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) - statyny

Stosowanie klarytromycyny w skojarzeniu z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te w znacznym stopniu są metabolizowane przez CYP3A4 i jednoczesne stosowanie ich z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rhabdomiolizy. Rhabdomiolizę notowano u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z tymi

statynami. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastatyny lub symwastatyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi lekami z grupy statyn. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się zastosowanie najmniejszej dopuszczalnej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie takiej statyny, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna). Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii.

Lomitapid

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

Inne produkty lecznicze wpływające na klarytromycynę

Leki będące induktorami CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) mogą nasilać metabolizm klarytromycyny. Może to prowadzić do osiągania stężeń subterapeutycznych klarytromycyny i zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto może zaistnieć konieczność kontrolowania stężenia induktora CYP3A w osoczu, które może zwiększać się w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz również informacje dotyczące stosowanego induktora CYP3A4). Jednoczesne stosowanie ryfabutyry i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyry oraz zmniejszenie stężenia klarytromycyny w surowicy oraz zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Wiadomo lub przypuszcza się, że wymienione poniżej produkty lecznicze wpływają na stężenie klarytromycyny we krwi. Dlatego może być konieczna odpowiednia modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory układu enzymatycznego cytochromu P-450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna, mogą przyspieszać przemiany metaboliczne klarytromycyny, co obniża jej stężenie w osoczu, a zwiększa stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny [14-OH-klarytromycyny], metabolitu, który jest również mikrobiologicznie czynny. W związku z tym, że działanie przeciwbakteryjne klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różne dla różnych bakterii, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny oraz induktorów enzymów cytochromu P-450.

Etrawiryna

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

Flukonazol

Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę u 21 zdrowych ochotników doprowadziło do zwiększenia średniej wartości minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) oraz pola pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Stężenie w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny nie ulegało znaczącym

zmianom pod wpływem jednoczesnego stosowania flukonazolu. Nie ma konieczności zmiany dawki klarytromycyny.

Rytonawir

Badania farmakokinetyczne wykazały, że jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin oraz klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powodowało hamowanie przemian metabolicznych klarytromycyny. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru, C_{max} klarytromycyny wzrosło o 31%, C_{min} wzrosło o 182%, a wartość AUC zwiększyła się o 77%. Odnotowano prawie całkowite zahamowanie powstawania czynnego metabolitu - 14-OH-klarytromycyny. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek konieczna jest jednak zmiana dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 50%; u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%. Nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem dawek klarytromycyny większych niż 1 g na dobę.

Podobne zmiany dawki można rozważyć u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, kiedy rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz punkt poniżej „Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków”).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Leki przeciwartmyczne

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes*, stwierdzanych podczas podawania tego leku z chinidyną lub dyzopiramidem. Podczas podawania klarytromycyny z tymi lekami należy kontrolować, czy odstęp QT w zapisie EKG nie wydłużył się. Jeśli chinidyna lub dyzopiramid stosowane są jednocześnie z klarytromycyną, należy kontrolować ich stężenia w surowicy.

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o hipoglikemii występującej podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z dyzopiramidem. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z dyzopiramidem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Hydroksychlorochina i chlorochina

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów przyjmujących te leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ze względu na możliwość wywoływania zaburzeń rytmu serca i ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina

Podczas stosowania niektórych leków przeciwcukrzycowych, takich jak nateglinid i repaglinid, może dojść do hamowania izoenzymu CYP3A przez podawaną jednocześnie klarytromycynę, co może prowadzić do hipoglikemii. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy.

Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A

Podawanie klarytromycyny, będącej inhibitorem CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężenia tego leku w surowicy, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku.

Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących substraty izoenzymu CYP3A - astemizol, cyzapryd, domperydon, pimozyd i terfenadynę, z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca, w tym tachykardii komorowej, migotania komór i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Również przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z alkaloidami sporyszu, doustnym midazolem, inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 (lowastatyna i symwastatyna), kolchiciną, tikagrelorem, iwabradyną i ranolazyną (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów stosujących inne leki będące substratami izoenzymu CYP3A, szczególnie jeśli substrat izoenzymu CYP3A ma wąski przedział terapeutyczny (np. karbamazepina) i (lub) jeśli substrat jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę należy rozważyć zmianę dawki oraz, jeśli to możliwe, dokładnie kontrolować w surowicy stężenie leków metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez izoenzym CYP3A (choć nie jest to pełna lista): alprazolam, karbamazepina, cylostazol, cyklosporyna, dyzopiramid, ibrutynib, metyloprednizolon, midazolam (dożylny), omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), chinidyna, ryfabutyna, sylденаfil, syrolimus, takrolimus, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów cytochromu P-450, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano zdrowym dorosłym w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę). Jednoczesne stosowanie klarytromycyny spowodowało 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 dobową wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2, gdy omeprazol stosowano w monoterapii i 5,7, gdy omeprazol podawano w skojarzeniu z klarytromycyną.

Syldenafilem, tadalafil i wardenafilem

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 syldenafilem, tadalafil i wardenafilem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie ekspozycji na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek syldenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

W czasie badań klinicznych obserwowano 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 zmniejszenie dawki.

Tolterodyna

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P-450 (CYP2D6). Jednak w części populacji, w której nie następuje ekspresja CYP2D6, stwierdzono, że metabolizm

przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężeń tolterodyny w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów o ograniczonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano w skojarzeniu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolamu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki. Podawanie midazolamu na błonę śluzową jamy ustnej może spowodować ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia i będzie raczej prowadzić do podobnej interakcji jak po podaniu dożylnym midazolamu niż jak po podaniu doustnym. Te same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych pochodnych benzodiazepiny metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku pochodnych benzodiazepiny, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobna.

Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu informowano o interakcjach leków i działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i zaburzenia świadomości). Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN.

Kortykosteroidy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z podawanymi ogólnoustrojowo lub wziewnie kortykosteroidami, które są metabolizowane głównie przez CYP3A, ze względu na możliwość zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na kortykosteroidy. Jeśli stosuje się je jednocześnie, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów.

Interakcje z innymi lekami

Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i glikoproteiny P (P-gp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i P-gp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie, hamowanie P-gp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran i edoksaban, leki z grupy DOAC, są substratami 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).

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na P-gp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie P-gp przez klarytromycynę może doprowadzić do zwiększenia narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę

stwierdzano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksynę 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 oddziałuje na wchłanianie jednocześnie podanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć zachowując 4-godzinny odstęp między podaniem każdego z tych leków. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dydanozynę. Wystąpienie tej interakcji nie jest prawdopodobne przy podawaniu klarytromycyny w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne oraz opublikowane raporty o interakcjach między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a lekami, które przypuszczalnie nie są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fenytoina czy walproinian). Zaleca się oznaczanie w surowicy stężenia tych leków, jeśli stosowane są jednocześnie z klarytromycyną. Notowano bowiem zwiększone ich stężenia w surowicy.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na wzajemną interakcję między tymi lekami. Podawanie w skojarzeniu klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) powodowało dwukrotny wzrost narażenia na klarytromycynę i zmniejszenie narażenia na 14-OH-klarytromycynę o 70% oraz zwiększenie AUC atazanawiru o 28%. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanie nasilonymi 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 odpowiednią postać klarytromycyny. W skojarzeniu z inhibitorami proteazy nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę.

Antagoniści wapnia

Ze względu na ryzyko niedociśnienia zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów wapnia metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem). W wyniku wzajemnych interakcji może zwiększyć się w osoczu stężenie zarówno klarytromycyny, jak i antagonistów wapnia. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie tętnicze, bradykardię i kwasicę mleczanową.

Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami CYP3A, co prowadzi do wzajemnego oddziaływania między tymi lekami. Klarytromycyna może powodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu, a 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 wzajemną 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 o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsułek miękkich, mogą różnić się od interakcji podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Interakcje leków obserwowane podczas badań, w których stosowano wyłącznie sakwinawir, mogą różnić się od interakcji występujących podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Gdy sakwinawir podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem, należy brać pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz powyżej – rytonawir).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia piersią.

Klarytromycyna przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki.

Płodność

W badaniach nad płodnością u szczurów nie wykazano szkodliwego działania (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsługiwaniu maszyn, należy wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy może wywoływać zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, stany splątania i dezorientację.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi i najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez dorosłych i dzieci związanymi ze stosowaniem klarytromycyny są: bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty i

zaburzenia smaku. Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych.

Podczas badań klinicznych nie obserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych obejmujących przewód pokarmowy między pacjentami z wcześniejszymi zakażeniami wywołanymi przez mykobakterie lub bez takich zakażeń.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań i tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem klarytromycyny przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu; nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości, jeśli ocena stopnia ciężkości była możliwa.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytoza ³ , eozynofilia ⁴	agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja rzekomoanafilaktyczna ¹ , nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	niepokój, nerwowość ³	zaburzenia psychiatryczne, stan splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny, mania
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia smaku, ból głowy	utrata świadomości ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, drżenia	drgawki, brak smaku, węch opaczny, utrata węchu, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia obwodowego, niedosłuch,	głuchota

			szumy uszne	
Zaburzenia serca			zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , tachykardia komorowa, 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, bóle brzucha	zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, rozdęcie brzucha ⁴ , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów	ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴	niewydolność wątroby, żółtaczka miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, nadmierna potliwość	pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa ³	ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR), np. ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEF), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i			skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , ból mięśni ²	rabdomioliza ^{2,**} , miopatia

tkanki łącznej				
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	uczucie rozbicia 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 międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), wydłużenie czasu protrombinowego, nieprawidłowa barwa moczu

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

** W niektórych notowanych przypadkach rabdomiolizy klarytromycynę podawano jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą spowodować rabdomiolizę (takimi jak statyny, fibraty, kolchicina, allopurynol).

¹ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci do wstrzykiwań dożylnych.

² Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

³ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej.

⁴ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Uważa się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

U dorosłych pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe klarytromycyny wynoszące 1000 mg, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy

alaninowej (AlAT). Ponadto z mniejszą częstością obserwowano takie działania niepożądane, jak duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej.

U pacjentów z obniżoną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe dla danego testu (tj. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Uwzględniając te kryteria, u około 2% do 3% pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce 1000 mg na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie stężenia AspAT i AlAT w surowicy oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. Znaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi obserwowano u mniejszego odsetka pacjentów w obu grupach otrzymujących te dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, po przyjęciu 8 g klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

Leczenie

W razie przedawkowania należy natychmiast usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty lek i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

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. *In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i szczepy wyizolowane od pacjentów. Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-

ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. Klarytromycyna działa bakteriobójczo na *Helicobacter pylori*, przy czym działanie to jest silniejsze w środowisku obojętnym niż w środowisku kwaśnym. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują skuteczność tego antybiotyku wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek niepowodujących fermentacji laktozy.

Poniżej wymieniono drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*.

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*

Inne drobnoustroje

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*

Mykobakterie

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w którego skład wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*

Wytwarzanie beta-laktamazy nie wpływa zwykle na aktywność klarytromycyny.

Uwaga. Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

Bakterie mikroaerofilne

Helicobacter pylori

Badania wykazały, że wymienione niżej drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi:

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides melaninogenicus

Inne bakterie

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*

Mikrobiologicznie czynnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-OH-klarytromycyna. Metabolit ten działa z tą samą mocą lub do 2-krotnie słabiej niż związek macierzysty na większość bakterii; jedynie na *H. influenzae* działa 2-krotnie silniej. Związek macierzysty i 14-OH-klarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae* w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2-10-krotnie silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy, klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oporności

Nabyta oporność na makrolidy u *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* powstaje głównie za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* oraz *mef* lub *msr*). Wiązanie leku przeciwbakteryjnego z rybosomami uniemożliwia metylacja rybosomu przez enzym (*erm*). Ewentualnie mechanizm aktywnego transportu na zewnątrz komórki (*mef* lub *msr*) może przeszkadzać lekowi przeciwbakteryjnemu w osiągnięciu celu, jakim jest rybosom, przez wypompowanie leku przeciwbakteryjnego z komórki. Nie zidentyfikowano mechanizmów nabytej oporności u *Moraxella* lub *Haemophilus spp.* Mechanizmy oporności na makrolidy są równie skuteczne przeciw makrolidom z 14- i 15-węglowym pierścieniem laktonowym, takim jak erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna i azytromycyna. Mechanizmy oporności na penicylinę i oporności na makrolidy nie są ze sobą związane.

Należy zwrócić uwagę na oporność krzyżową rozwijającą się za pośrednictwem *erm* między makrolidami, takimi jak klarytromycyna, a linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

Stężenia graniczne

Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) określił następujące stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające drobnoustroje wrażliwe od opornych.

Stężenia graniczne – MIC (µg/ml)		
Drobnoustrój	Wrażliwy (≤)	Oporny (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji <i>H. pylori</i> ; minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii ≤0,25 µg/ml zostało określone przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> , CLSI) jako stężenie graniczne wyznaczające lekowrażliwość.		

Współczynniki występowania nabytej oporności wybranych gatunków mogą być różne w różnych regionach geograficznych oraz w różnych okresach czasu i wskazane jest uzyskanie informacji o oporności na danym terenie, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pierwsze dane farmakokinetyczne uzyskano dla klarytromycyny w postaci tabletek. Wykazano, że klarytromycyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a dostępność biologiczna klarytromycyny w postaci tabletek 250 mg wynosiła około 50%. Spożycie pokarmu przed przyjęciem leku w nieznacznym stopniu opóźniało zarówno wchłanianie, jak i tworzenie się czynnego mikrobiologicznie metabolitu – 14-OH-klarytromycyny. Przyjęcie leku po spożyciu pokarmu nie wpływało na dostępność biologiczną.

Dystrybucja, metabolizm, eliminacja

In vitro

W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie mieści się w zakresie terapeutycznym i wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml.

Osoby zdrowe

Dostępność biologiczna i właściwości farmakokinetyczne klarytromycyny w postaci zawiesiny badano u dorosłych i dzieci. Dostępność biologiczna u dorosłych po podaniu pojedynczej dawki zawiesiny była taka sama lub nieco większa niż ta, którą oznaczono dla tabletek (w przypadku obu postaci leku dawka wynosiła 250 mg). Podobnie jak w przypadku tabletek, pokarm nieznacznie opóźniał wchłanianie klarytromycyny, ale nie wpływał na dostępność biologiczną leku. Stężenie maksymalne (C_{max}), pole pod krzywą (AUC) i okres półtrwania ($T_{0,5}$) klarytromycyny w postaci zawiesiny (po jedzeniu) wynosiły odpowiednio 0,95 µg/ml, 6,5 µg·h/ml i 3,7 godziny. Te same parametry po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek 250 mg (na czczo) wynosiły odpowiednio 1,1 µg/ml, 6,3 µg·h/ml i 3,3 godziny.

Po wielokrotnym podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny dorosłym (250 mg co 12 godzin), stan stacjonarny stężenia leku we krwi ustalił się po podaniu pięciu dawek. Parametry farmakokinetyczne klarytromycyny w stanie stacjonarnym wynosiły: C_{max} 1,98 µg/ml, AUC 11,5 µg·h/ml, T_{max} 2,8 godziny, $T_{0,5}$ 3,2 godziny, a 14-OH-klarytromycyny odpowiednio 0,67 µg/ml, 5,33 µg·h/ml, 2,9 godziny i 4,9 godziny.

U zdrowych osób, którym podawano lek na czczo, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano 2 godziny po podaniu dawki doustnej. Po podaniu leku w postaci tabletek 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin), maksymalne stężenie klarytromycyny w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 1 µg/ml i zostało osiągnięte po 2-3 dniach. Podczas podawania klarytromycyny w dawce 500 mg 2 razy na dobę maksymalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 2 do 3 µg/ml.

Podczas podawania tabletek 250 mg co 12 godzin okres półtrwania klarytromycyny wynosił około 3-4 godzin. Parametr ten zwiększał się do 5-7 godzin podczas podawania tabletek 500 mg co 12 godzin. Po podaniu dawki 250 mg co 12 godzin, stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym głównego metabolitu – 14-OH-klarytromycyny wynosiło około 0,6 µg/ml, a okres półtrwania 5 do 6 godzin. Po podaniu dawki 500 mg co 12 godzin maksymalne stężenie 14-OH-klarytromycyny w stanie stacjonarnym było nieco większe (do 1 µg/ml), a okres półtrwania wynosił około 7 godzin. Po każdej z tych dawek stan stacjonarny metabolitu zostaje osiągnięty po 2-3 dniach podawania klarytromycyny.

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę, z moczem wydalą się około 20% podanej dawki klarytromycyny w postaci niezmienionej, a po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę - 30%. Klirens nerkowy klarytromycyny nie zależy właściwie od wielkości dawki i równy jest w przybliżeniu prawidłowej wartości szybkości przesączania kłębuszkowego. Głównym metabolitem oznaczonym w moczu jest 14-OH-klarytromycyna, która stanowi od 10 do 15% dawki 250 mg lub 500 mg podawanej dwa razy na dobę.

Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit - 14-OH-klarytromycyna, szybko przenikają do tkanek i płynów ustrojowych. Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilka razy większe niż w surowicy. Przykłady stężeń w tkankach i surowicy podano poniżej.

STĘŻENIE (po podaniu 250 mg co 12 h)		
Rodzaj tkanki	Tkanka [µg/g]	Surowica [µg/ml]
Migdałek podniebienny	1,6	0,8
Płuco	8,8	1,7

U dzieci, u których konieczne było leczenie antybiotykiem podawanym doustnie, stwierdzono dobrą dostępność biologiczną klarytromycyny, a parametry farmakokinetyczne były podobne do oznaczonych u dorosłych otrzymujących klarytromycynę w postaci takiej samej zawiesiny. U dzieci wykazano szybkie wchłanianie leku i przenikanie do tkanek. Wyjątkiem jest niewielkie opóźnienie wchłaniania. Pokarm nie miał istotnego wpływu na biodostępność i profil farmakokinetyczny leku. W stanie stacjonarnym, po podaniu 9 dawek (5. doba leczenia), parametry farmakokinetyczne wyznaczone dla związku macierzystego miały następujące wartości: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg·h/ml i T_{max} 2,8 godziny, a dla 14-OH-klarytromycyny odpowiednio 1,64 µg/ml, 6,69 µg·h/ml i 2,7 godziny. Okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wynosił odpowiednio 2,2 godziny i 4,3 godziny.

Przeprowadzono badanie, którego celem było określenie stopnia przenikania klarytromycyny do płynu w uchu środkowym u pacjentów z zapaleniem ucha środkowego. Około 2,5 godziny po podaniu piątej dawki (dawkowanie wynosiło 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę) średnie stężenie klarytromycyny wynosiło 2,53 µg/g płynu w uchu środkowym, a 14-OH-klarytromycyny – 1,27 µg/g płynu w uchu środkowym. Stężenie leku oraz jego metabolitu było na ogół dwa razy większe od odpowiedniego stężenia w osoczu.

Niewydolność wątroby

Stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym oznaczone u pacjentów z niewydolnością wątroby nie różniły się od stężeń oznaczanych u osób zdrowych. Natomiast stężenia 14-hydroksymetabolitu w stanie stacjonarnym były znacznie niższe w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby. Zmniejszenie przemian metabolicznych klarytromycyny w wątrobie (14-hydroksylacja) było częściowo rekompensowane przez zwiększenie klirensu nerkowego, dzięki czemu stężenia leku w stanie stacjonarnym były porównywalne u pacjentów z niewydolnością wątroby i u osób zdrowych.

Niewydolność nerek

Porównywano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością nerek i niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stwierdzono zwiększenie stężenia w osoczu, okresu półtrwania, C_{max} i C_{min} oraz AUC klarytromycyny i jej 14-hydroksymetabolitu. Różnica między tymi parametrami korelowała ze stopniem niewydolności nerek, tzn. im cięższa niewydolność nerek, tym bardziej istotna różnica (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzono badania, których celem było porównanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym mężczyznom i kobietom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym mężczyznom. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu w osoczu były wyższe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych. Nie było jednak różnic między obydwoma grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensiem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku.

*Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium**

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), leczonych klarytromycyną w zwykle stosowanych dawkach (dorośli otrzymywali tabletki, dzieci zawiesinę), były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie większych dawek klarytromycyny, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powodowało, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogły być o wiele większe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek.

U dzieci zakażonych HIV, otrzymujących klarytromycynę w dawkach 15 do 30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych, C_{max} klarytromycyny w stanie stacjonarnym wynosiło od 8 do 20 µg/ml. Po podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny w dawce 30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych C_{max} wynosiło 23 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji był dłuższy po podaniu tych większych dawek w porównaniu do zazwyczaj stosowanych dawek u zdrowych osób. Podwyższone stężenia w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i podostra

W badaniu toksyczności ostrej na 3-dniowych myszach, wartość LD_{50} oznaczona dla klarytromycyny w postaci zawiesiny wynosiła u samców 1290 mg/kg mc., a u samic 1230 mg/kg mc. Wartość LD_{50} u 3-dniowych szczurów samców wynosiła 1330 mg/kg mc., a u samic 1270 mg/kg mc. Porównawczo wartość LD_{50} podanej doustnie klarytromycyny wynosi około 2700 mg/kg mc. u dorosłych myszy oraz około 3000 mg/kg mc. u dorosłych szczurów. Podobne wyniki otrzymano po zastosowaniu innych antybiotyków z grupy penicylin, cefalosporyn i makrolidów. Wartość LD_{50} w przypadku tych antybiotyków jest na ogół mniejsza u młodych zwierząt niż u dorosłych.

W badaniach prowadzonych na myszach i na szczurach obserwowano zarówno zmniejszenie masy ciała, jak i niewielkie jej przyrosty oraz w ciągu pierwszych kilku dni po podaniu leku osłabienie odruchu ssania i ruchów samoistnych. Badanie sekcyjne wykazało ciemnoczerwone zabarwienie płuc u myszy i u 25% szczurów. U szczurów, którym podano klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawce ≥ 2197 mg/kg mc., stwierdzono czerwono-czarną substancję w jelitach, prawdopodobnie w następstwie krwawienia z jelit. Uznano, że zwierzęta padły w wyniku wyniszczenia spowodowanego zahamowaniem odruchu ssania i (lub) krwawieniem z jelit.

Pięciodniowym szczurom karmionym mlekiem matki podawano przez dwa tygodnie klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 55 i 200 mg/kg mc./dobę. U zwierząt otrzymujących dawkę 200 mg/kg mc./dobę stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmniejszenie średnich wartości stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu oraz zwiększenie średniej masy nerek w porównaniu do zwierząt grupy kontrolnej. W tej grupie zwierząt stwierdzono również minimalne lub łagodne wieloogniskowe zwyrodnienie nabłonka wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych oraz zwiększenie częstości

występowania zmian zapalnych w nerkach. W badaniu tym dawkę 55 mg/kg mc./dobę uznano za nietoksyczną.

Sześciotygodniowe badania toksyczności przewlekłej przeprowadzono na młodych szczurach, którym podawano *per os* klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 50 i 150 mg/kg mc./dobę. Nie padł żaden szczur. Jedynym objawem toksyczności u niektórych zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę był nasilony ślinotok, który występował 1-2 godziny po podaniu klarytromycyny w ostatnich 3 tygodniach narażenia. W grupie zwierząt otrzymujących klarytromycynę w dawce 150 mg/kg mc./dobę stwierdzono niższą masę ciała przez trzy pierwsze tygodnie podawania, obniżony średni poziom białka w surowicy i zwiększoną średnią względną masę wątroby w porównaniu z grupą kontrolną.

Nie wykryto żadnych mikroskopowych ani makroskopowych zmian histopatologicznych. Dawka 150 mg/kg mc./dobę wywołała pierwsze objawy toksyczności u szczurów, za dawkę nietoksyczną uznano 50 mg/kg mc./dobę.

W badaniach prowadzonych na 3-tygodniowych psach rasy beagle, którym podawano doustnie 0, 30, 100 lub 300 mg klarytromycyny na kg mc. na dobę przez 4 tygodnie, nie stwierdzono zgonów ani zmian w stanie ogólnym zwierząt. Badanie pośmiertne nie wykazało żadnych nieprawidłowości. W grupie zwierząt otrzymujących klarytromycynę w dawce 300 mg/kg mc./dobę badanie histopatologiczne z użyciem mikroskopu świetlnego wykazało gromadzenie się tłuszczu w hepatocytach w środkowej części zrazika i naciekanie komórek przestrzeni wrotnej, natomiast w mikroskopie elektronowym zaobserwowano kropelki tłuszczu w hepatocytach. Dawkę powyżej 300 mg/kg mc./dobę uznano za toksyczną dla psów rasy beagle, a dawkę 100 mg/kg mc./dobę za nietoksyczną.

Badania płodności, rozrodczości i teratogenności

Badania nad płodnością i rozrodczością prowadzone na samcach i samicach szczurów wykazały brak wpływu klarytromycyny w dawce 150-160 mg/kg mc./dobę na cykl rujowy, płodność, poród oraz liczbę potomstwa i jego zdolność do życia. Działania teratogenne klarytromycyny nie stwierdzono w badaniach na szczurach szczepu Wistar (klarytromycyna podawana *per os*) i Sprague-Dawley (klarytromycyna podawana *per os* i dożylnie), na białych królikach nowozelandzkich i małpach z rodziny makakowatych. Tylko w jednym, dodatkowym badaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley, w którym zastosowano podobne dawki i warunki doświadczenia, stwierdzono niewielki (6%), statystycznie nieistotny wzrost występowania wrodzonych wad układu krążenia. Wady rozwojowe przypisano spontanicznej ekspresji zmienionych genów wewnątrz populacji. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach otrzymano różny współczynnik częstości występowania rozszerzenia podniebienia (3-30%). Zastosowane w tych badaniach dawki przekraczały 70 razy maksymalne dobowe dawki kliniczne stosowane u ludzi (500 mg 2 razy na dobę). Stwierdzone anomalie są wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na matkę i płód, a nie działania teratogenne.

U małp klarytromycyna w dawce około 10 razy większej od maksymalnej dobowej dawki stosowanej u ludzi (500 mg 2 razy na dobę) podawana od 20. dnia ciąży powodowała wczesne poronienie. Działanie to przypisywano toksycznemu działaniu, na matkę, klarytromycyny podawanej w dużych dawkach. Dodatkowe badania na ciężarnych małpach, z zastosowaniem dawek 2,5-5 razy większych niż maksymalna dawka dobową stosowaną u ludzi, nie wykazały szczególnych zagrożeń dla płodu.

W innym badaniu na myszach, którym podawano klarytromycynę w dawce 1 g/kg mc./dobę (dawka około 70 razy większa niż stosowana u ludzi) nie stwierdzono działania mutagennego, a w badaniu na szczurach samcach narażonych przewlekłe na bardzo duże dawki klarytromycyny (do 500 mg/kg mc./dobę, czyli 35 razy więcej niż wynosi maksymalna dobową dawka stosowana u ludzi) nie wykazano czynnościowego zmniejszenia płodności.

Mutagenność

W badaniach mutagenności (test Amesa) nie wykazano potencjalnego działania mutagennego klarytromycyny w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub mniejszym. Stężenie leku wynoszące 50 µg powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbomer

Powidon

Hypromelozę ftalany (HP55)

Talk

Olej rycynowy

Guma ksantanowa

Aromat pomarańczowy

Kwas cytrynowy

Potasu sorbinian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Tytanu dwutlenek

Sacharoza

Sucram PH 280: sacharyna sodowa, amonowy glicerynian, neohesperydyno-dichydrochalkon.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata (granulat)

14 dni (przygotowana zawiesina)

Przygotowaną zawiesinę przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej przechowywać w temperaturze do 30°C.

Warunki przechowywania sporządzonej zawiesiny, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z ciemnego szkła zawierająca 25 g granulatu do sporządzenia 60 ml zawiesiny 250 mg/5 ml wraz z aplikatorem o pojemności 5 ml, w pudełku tekturowym.

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

Do sporządzenia 60 ml zawiesiny (250 mg/5 ml) należy zawsze używać przegotowanej i ochłodzonej wody.

Butelkę należy najpierw odwrócić dnem do góry i lekko wstrząsnąć, aby rozproszyć proszek. W celu sporządzenia zawiesiny należy napełnić butelkę wodą do około połowy wysokości poniżej kreski zaznaczonej na butelce. Zamknąć butelkę i wstrząsnąć, aż do pełnego rozmieszania proszku. Odczekać chwilę i po opadnięciu piany powoli uzupełnić wodą do kreski zaznaczonej na butelce i ponownie energicznie wstrząsnąć. Butelką należy wstrząsnąć przed każdym użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14029

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO