

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fromilid Uno, 500 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 tabletka zawiera 213,75 mg laktozy jednowodnej i 12,85 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Tabletki powlekane są owalne, obustronnie wypukłe, barwy brązowożółtej, z napisem U na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*, zapalenie zatok przynosowych, wywołane przez wrażliwe drobnoustroje m.in. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae*);
- zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc, wywołane przez wrażliwe drobnoustroje m.in. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae*);
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej (np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej i róża, wywołane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne, dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Fromilid Uno w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu przeznaczony jest dla osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### *Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat*

Zwykle zalecana dawka - jedna tabletką 500 mg, raz na dobę podczas posiłku. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 1 g, raz na dobę (dwie tabletki po 500 mg). Leczenie trwa zwykle 5 do 14 dni. Jedynie w zapaleniu płuc i zatok produkt należy podawać przez 6 do 14 dni.

#### *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  $\mu\text{mol/l}$  (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. W tej populacji pacjentów nie należy stosować klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, ze względu na brak możliwości podziału tabletki i zmniejszenia dawki 500 mg na dobę (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci w wieku poniżej 12 lat*

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat stosowano klarytromycynę w postaci zawiesiny. Dlatego u dzieci zaleca się stosowanie klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej.

### Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynem. Nie należy jej rozgryzać ani dzielić. Fromilid Uno należy przyjmować w czasie posiłku.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego Fromilid Uno jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na klarytromycynę lub inne antybiotyki z grupy makrolidów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, ze względu na brak możliwości zmniejszenia dawki leku (tabletki nie można dzielić). Dla tej populacji pacjentów właściwe są inne postaci farmaceutyczne.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie klarytromycyną i którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd i 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 punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem lub ranolazyną.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy, ponieważ może to wywołać objawy zatrucia sporyszem.

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 stosować klarytromycyny równocześnie 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 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z hipokaliemią (ryzyko wydłużenia odstępu QT).

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

Podobnie jak w przypadku innych silnych inhibitorów CYP3A4, klarytromycyna nie powinna być stosowana u pacjentów przyjmujących kolchicynę.

#### **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 potencjalnym zagrożeniem dla płodu (patrz punkt 4.6).

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

Klarytromycyna jest wydalana głównie za pośrednictwem wątroby. Należy zatem zachować szczególną ostrożność podając ten antybiotyk pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby. Należy również zachować szczególną ostrożność stosując klarytromycynę u pacjentów, u których ponadto występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Podczas stosowania klarytromycyny notowano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów już wcześniej mogła występować choroba wątroby lub stosowali oni inne leki o toksycznym wpływie na wątrobę. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast przerwali przyjmowanie leku i zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd czy bolesność 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* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea) 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. Dlatego też, bez względu na wskazanie do stosowania, należy rozważyć przerwanie stosowania klarytromycyny. Należy wykonać testy mikrobiologiczne i zastosować odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

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 równoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolowych pochodnych benzodiazepiny, takich jak triazolam i midazolam (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny i innych leków o działaniu ototoksycznym, szczególnie aminoglikozydów. Podczas oraz po zakończeniu leczenia należy kontrolować czynność układu przedsionkowego oraz narządu słuchu.

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych, w tym klarytromycyny obserwowano wydłużenie repolaryzacji komórek serca oraz odstępu QT, co zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca oraz *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8) W związku z tym, że poniżej wymienione sytuacje, mogą zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*), należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów:

- z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub klinicznie istotną bradykardią;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipomagnezemia; nie podawać klarytromycyny pacjentom z hipokaliemią (patrz punkt 4.3);
- przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5);
- przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadynę – jednoczesne stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- nie stosować klarytromycyny u pacjentów z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub z komorowymi zaburzeniami rytmu serca występującymi w przeszłości (patrz punkt 4.3).

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

Zapalenie płuc. Ze względu na 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 wywoływane przez bakterie *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, które mogą wykazywać oporność na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest wykonanie badań wrażliwości. 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 (SCAR) (np. ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórki oraz wysypka lekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)), należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Stosowanie klarytromycyny równocześnie z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując 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. Równoczesne stosowanie klarytromycyny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak sulfonilomocznik) i (lub) insuliny może powodować znaczącą hipoglikemię. Podczas stosowania niektórych leków hipoglikemizujących, takich jak nateglinid, pioglitazon, repaglinid i rozyglitazon, może dojść do hamowania enzymu CYP3A przez podawaną jednocześnie klarytromycynę, co może prowadzić do hipoglikemii. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i warfaryny istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku, istotnego zwiększenia wartości współczynnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) i wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować INR i czas protrombinowy.

Stosowanie leków przeciwbakteryjnych, np. klarytromycyny, w leczeniu zakażenia *H. pylori*, może spowodować rozwój drobnoustrojów opornych na lek.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe stosowanie może powodować zwiększenie się liczby niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia, należy zastosować odpowiednie leczenie.

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt zawiera laktozę. Fromilid Uno nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera sód. Każda tabletkę zawiera 12,85 mg sodu. Jeśli podaje się więcej niż 1 tabletkę w ciągu doby, podaż sodu wynosi więcej niż 23 mg (1 mmol). Należy to brać pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

#### Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu, 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, 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.

#### Ergotamina, dihydroergotamina

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. Równoczesne stosowanie klarytromycyny i tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

Równoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te w znacznym stopniu są metabolizowane przez CYP3A4 i równoczesne stosowanie z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. Rabdomiolizę notowano u pacjentów przyjmujących klarytromycynę równocześnie z tymi statynami. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastatyny i symwastatyny.

Należy zachować ostrożność stosując klarytromycynę z innymi lekami z grupy statyn. Jeśli równoczesne 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.

#### **Inne produkty lecznicze wpływające na klarytromycynę**

Leki będące induktorami CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca) mogą nasilać metabolizm klarytromycyny. Może to prowadzić do osiągnięcia stężeń subterapeutycznych klarytromycyny i zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto może zaistnieć konieczność kontrolowania stężenia induktora CYP3A w osoczu, które może wzrastać w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz również informacje dotyczące stosowanego inhibitora CYP3A4). Równoczesne stosowanie ryfabutyliny i klarytromycyny powodowało zwiększenie stężenia ryfabutyliny 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 innego leczenia.

#### Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Silne induktory układu enzymatycznego cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna, mogą przyspieszać przemiany metaboliczne klarytromycyny, co obniża jej stężenie w osoczu, a zwiększa stężenie 14-OH-klarytromycyny, czynnego metabolitu o działaniu przeciwbakteryjnym. W związku z tym, że działanie przeciwbakteryjne 6-klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różne dla różnych bakterii, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas równoczesnego stosowania klarytromycyny oraz induktorów enzymów.

#### 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* (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

Równoczesne 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 równoczesnego stosowania flukonazolu. Nie ma konieczności zmiany dawki klarytromycyny.

### Rytonawir

Badanie farmakokinetyki pokazało, że jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin oraz klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powodowało znaczące hamowanie przemian metabolicznych klarytromycyny. Podczas równoczesnego podawania rytonawiru,  $C_{\max}$  klarytromycyny wzrosło o 31%,  $C_{\min}$  wzrosło o 182%, a wartość AUC zwiększyła się o 77%. Odnotowano całkowite hamowanie powstawania 14-OH-klarytromycyny. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć następujące zmiany 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 osłabioną czynnością nerek, kiedy rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz poniżej: Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych leków).

### **Produkty lecznicze, na które wpływa klarytromycyna**

#### Interakcje związane z CYP3A

Podawanie klarytromycyny, która jak wiadomo hamuje CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężeń leku, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia klarytromycyną u pacjentów stosujących inne leki będące substratami enzymu CYP3A, szczególnie jeśli substrat CYP3A ma wąski przedział terapeutyczny (np. karbamazepina) i (lub) jeśli substrat jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

U pacjentów otrzymujących równocześnie klarytromycynę można rozważyć zmianę dawki oraz, jeśli to możliwe, kontrolować w surowicy stężenie leków metabolizowanych głównie przez CYP3A.

Wiadomo, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, patrz punkt 4.4), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów cytochromu P450, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

#### Leki przeciwartmiczne

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i chinidynę lub dyzopiramid. Podczas stosowania tych leków równocześnie z klarytromycyną należy kontrolować, czy odstęp QT w zapisie EKG nie wydłużył się. Należy kontrolować stężenie chinidyny i dyzopiramidu w surowicy, kiedy stosowane są jednocześnie z klarytromycyną.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia hipoglikemii u pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i dyzopiramidem. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i dyzopiramidu.

#### 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.

#### Omeprazol

Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano zdrowym dorosłym w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę). Równoczesne 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.

#### Sildenafil, tadalafil i wardenafil

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

#### Teofilina, karbamazepina

W czasie badań klinicznych obserwowano niewielkie, ale statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ) 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 i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny drogą doustną. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki. 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) po wprowadzeniu leku do obrotu. Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN.

#### **Interakcje z innymi lekami**



### Aminoglikozydy

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, zwłaszcza antybiotykami aminoglikozydowymi (patrz punkt 4.4).

### Kolchicina

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

### Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na Pgp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie Pgp 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 jest mało prawdopodobne przy podawaniu klarytromycyny w postaci infuzji dożylniej.

### Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne oraz opublikowane raporty o interakcjach między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a lekami, które przypuszczalnie są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fenytoina czy walproinian). Zaleca się oznaczanie w surowicy stężenia tych leków, jeśli stosowane są równocześnie 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 dwukierunkową 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 równoczesnego 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. U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmię 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 dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas jednoczesnego podawania 12 zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę), w stanie stacjonarnym wartości AUC i  $C_{max}$  sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i  $C_{max}$  klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwie 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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Na podstawie zróżnicowanych wyników uzyskanych podczas badań u myszy, szczurów, królików i małp, nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu. 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 do mleka matki.

#### Płodność

Potencjalny wpływ klarytromycyny na płodność pozostaje nieznanym.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsłudze maszyn, należy wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy może wywoływać zawroty głowy, zaburzenia równowagi, stany splątania i zaburzenia orientacji, drgawki, omamy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęściej zgłaszanymi przez dorosłych i dzieci działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem klarytromycyny są: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka oraz zaburzenia smaku.

Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b w punkcie 4.8).

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.

**b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

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, tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek o modyfikowanym uwalnianiu.

Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem klarytromycyny przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  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 grupy częstości, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości, jeśli ocena stopnia ciężkości była możliwa.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częste</b>	<b>Niezbyt częste</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza, zapalenie żołądka i jelit <sup>1</sup> , zakażenia <sup>2</sup> , zakażenie pochwy	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia <sup>3</sup> , nadpłytkowość <sup>2</sup> , eozynofilia <sup>3</sup>	agranulocytoza, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	niepokój, nerwowość <sup>2</sup>	zaburzenia psychiatryczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, zaburzenia orientacji, omamy, niezwykle sny, mania
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku, bóle głowy, zmiana w odczuwaniu smaku	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność <sup>5</sup> , drżenia	drgawki, brak czucia smaku, węch opaczny, brak węchu, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika		zaburzenia równowagi, niedosłuch, szumy uszne	głuchota
Zaburzenia serca		wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie <sup>6</sup> , kołatanie serca	torsade de pointes <sup>6</sup> , częstoskurcz komorowy <sup>7</sup> , migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe			krwotok <sup>7</sup>

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		krwawienie z nosa <sup>1</sup>	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka <sup>9</sup> , wymioty, niestrawność, nudności, bóle brzucha	choroba refluksowa przełyku <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, rozdęcie brzucha <sup>3</sup> , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów	ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	cholestaza <sup>3</sup> , zapalenie wątroby <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>3</sup>	niewydolność wątroby <sup>9</sup> , żółtaczką wątrobowokomórkowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, nadmierna potliwość	świąd, pokrzywka, wysypka plamkowo-grudkowa <sup>2</sup>	ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona <sup>4</sup> , toksyczna nekroliza naskórka <sup>4</sup> , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni <sup>2</sup> , bóle mięśni <sup>1</sup>	rabdomioliza <sup>1,10</sup> , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		złe samopoczucie <sup>3</sup> , gorączka <sup>2</sup> , astenia, ból w klatce piersiowej <sup>3</sup> , dreszcze <sup>3</sup> , zmęczenie <sup>3</sup>	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi <sup>3</sup>	zwiększenie wartości INR <sup>7</sup> , wydłużenie czasu protrombinowego <sup>7</sup> , nieprawidłowa barwa moczu

<sup>1</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

<sup>2</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

<sup>3</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

4, 6, 8, 9 Patrz punkt a)

5, 7, 10 Patrz punkt c)

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

W niektórych z odnotowanych przypadków rabdomiolizy, klarytromycyna stosowana była równocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu odnotowano interakcje z innymi lekami i działanie na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i splątanie). Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN (patrz punkt 4.5).

Rzadko notowano występowanie w kale klarytromycyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu; w wielu takich przypadkach u pacjentów występowały nieprawidłowości anatomiczne (w tym ileostomia i kolostomia) lub zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego ze skróconym czasem pasażu. Niekiedy pozostałości tabletek były wydalane podczas biegunki. Jeśli u pacjenta z kałem wydają się pozostałości tabletek oraz nie poprawia się stan jego zdrowia, należy zmienić postać farmaceutyczną podawanej klarytromycyny na inną (np. zawiesinę) lub zmienić antybiotyki.

#### Szczególne grupy pacjentów

Działania niepożądane u pacjentów z obniżoną odpornością: patrz punkt e.

### **d. Dzieci i młodzież**

Badania kliniczne z użyciem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej prowadzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego też u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny dla dzieci. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić schemat dawkowania klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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

### **e. Inne szczególne grupy pacjentów**

#### Pacjenci ze zmniejszoną odpornością

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

U dorosłych pacjentów leczonych klarytromycyną w dawce 1000 mg i 2000 mg na dobę, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, bóle głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Do innych, rzadko występujących działań należały: duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej. Częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych dawką 1000 mg i 2000 mg, ale była około 3-4-krotnie większa u pacjentów otrzymujących klarytromycynę w dawce 4000 mg na dobę.

U pacjentów z osłabioną 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 lub 2000 mg na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie stężenia AspAT i AlAT oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) obserwowano u mniejszego odsetka pacjentów w obu grupach otrzymujących te dawki. Nieco częściej obserwowano nieprawidłowe wartości wszystkich parametrów, z wyjątkiem liczby krwinek białych, u pacjentów otrzymujących dawkę 4000 mg na dobę.

### 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, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Z doniesień wynika, że 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 niewchłonięty lek i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa czy dializa otrzewnowa nie zmniejszają w widoczny sposób stężenia klarytromycyny w surowicy.

W razie przedawkowania należy przerwać dożylne podawanie klarytromycyny (proszek do przyrządzania roztworu do wstrzykiwań) i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

## **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 (MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

### Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek nie powodujących 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* (TWAR)

#### **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 aktywnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-hydroksyklarytromycyna. Metabolit ten działa z tą samą mocą lub 1-2-krotnie słabiej niż związek macierzysty na większość bakterii; jedynie na *H. influenzae* działa 2-krotnie silniej. Związek macierzysty i 14-hydroksyklarytromycyna 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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wełnianie

U dorosłych badano kinetykę doustnie podawanej klarytromycyny o modyfikowanym uwalnianiu i porównywano z kinetyką klarytromycyny w dawce 250 mg i 500 mg w postaci tabletek powlekanych o niemodyfikowanym uwalnianiu. Stwierdzono ten sam stopień wchłaniania po podaniu takich samych dobowych dawek leku. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Biorąc pod uwagę ten sam stopień wchłaniania, następujące dane uzyskane *in vitro* i *in vivo* dotyczą również postaci o modyfikowanym uwalnianiu.

### Dystrybucja

#### *In vitro*

W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml. Zmniejszenie odsetka antybiotyku związanego z białkami do 41% obserwowano, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml co wskazuje, że przypuszczalnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone. Występuje to jednak tylko wtedy, gdy stężenie antybiotyku jest znacznie większe od stężenia terapeutycznego.

#### *In vivo*

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego było kilkakrotnie wyższe od stężenia we krwi. Najwyższe stężenia stwierdzano zazwyczaj w wątrobie i płucach, gdzie stosunek stężeń leku w tkance do stężeń w osoczu wynosił od 10 do 20.

### Osoby zdrowe

U pacjentów, którym po spożyciu posiłku podano 500 mg klarytromycyny w postaci tabletek o modyfikowanym uwalnianiu, w stanie stacjonarnym maksymalne stężenie klarytromycyny i jej metabolitu 14-hydroksyklarytromycyny w osoczu wynosiło odpowiednio 1,3 µg/ml i 0,48 µg/ml. Okres półtrwania związku macierzystego wynosił około 5,3 godziny, a metabolitu około 7,7 godziny. W przypadku podawania klarytromycyny o modyfikowanym uwalnianiu w dawce 1 g (2 razy 500 mg) raz na dobę, w stanie stacjonarnym maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) klarytromycyny i 14-hydroksymetabolitu wynosiło odpowiednio 2,4 µg/ml i 0,67 µg/ml. Okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wynosił odpowiednio 5,8 godziny i 8,9 godziny. Po podaniu każdej z dawek, 500 mg i 1 g,  $T_{max}$  wynosiło około 6 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-hydroksyklarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się. Te nieliniowe zmiany parametrów farmakokinetycznych klarytromycyny w połączeniu z upośledzeniem tworzenia się produktów 14-hydroksylacji i N-demetylacji wskazują, że nieliniowy przebieg metabolizmu leku jest wyraźniejszy po podaniu dużych dawek.

Z moczem wydalone jest około 40% podanej dawki, a z kałem około 30%.

### Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit - 14-hydroksyklarytromycyna, szybko przenikają do tkanek i płynów ustrojowych. Ograniczone dane uzyskane od niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że po podaniu doustnym klarytromycyna nie osiąga istotnego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. (U pacjentów z prawidłową barierą krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie klarytromycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi zaledwie 1 do 2% stężenia występującego w surowicy). Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilka razy większe niż w surowicy.

### 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. Wartość  $K_{elim}$  i wydalanie z moczem były zmniejszone. 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 o niemodyfikowanym uwalnianiu 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.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Badania toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej*

Badania przeprowadzono na myszach, szczurach, psach i małpach. Zwierzęta otrzymywały klarytromycynę doustnie, jednorazowo lub wielokrotnie, nawet przez 6 miesięcy.

W badaniach toksyczności ostrej na myszach i szczurach po podaniu pojedynczej dawki 5 g/kg mc. sondą do żołądka padł jeden szczur i ani jedna mysz. Średnia dawka śmiertelna przekracza zatem 5 g/kg mc., czyli największą możliwą do podawania *per os* dawkę.

U naczelnich narażonych na dawki 100 mg/kg mc./24 h przez 14 dni lub 35 mg/kg mc./24 h przez jeden miesiąc nie obserwowano działań niepożądanych, które można by przypisać działaniu klarytromycyny. Działań niepożądanych nie obserwowano również u szczurów narażonych na dawkę 75 mg/kg mc./24 h przez jeden miesiąc, 35 mg/kg mc./24 h przez 3 miesiące lub 8 mg/kg mc./24 h przez sześć miesięcy. Psy były bardziej wrażliwe na klarytromycynę i tolerowały dawkę 50 mg/kg mc./24 h przez 14 dni, 10 mg/kg mc./24 h przez 1 i 3 miesiące oraz 4 mg/kg mc./24 h przez 6 miesięcy; w tym czasie nie wystąpiły u nich objawy niepożądane.

U zwierząt po podaniu dawek toksycznych obserwowano: wymioty, osłabienie, zmniejszone spożycie pokarmu, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinotok, odwodnienie i nadmierną aktywność. Z 10 małp, którym podawano klarytromycynę przez 28 dni w dawce 400 mg/kg mc./24 h, dwie padły 8. dnia doświadczenia. W sporadycznych przypadkach u niektórych małp, które przeżyły obserwowano oddawanie żółtego przebarwionego kału.

U wszystkich gatunków zwierząt po podaniu dawek toksycznych głównym narządem narażonym na uszkodzenie jest wątroba. Wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na wątrobę była zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej,  $\gamma$ -glutamylotransferazy i dehydrogenazy mleczanowej. Zaprzestanie podawania leku powodowało zazwyczaj normalizację tych parametrów.

W różnych badaniach rzadko stwierdzano zmiany chorobowe w żołądku, grasicy i innych tkankach układu limfatycznego oraz nerkach. Zacerwienie spojówek i łzawienie, po podaniu dawek zbliżonych do leczniczych, wystąpiło tylko u psów. Podczas podawania bardzo dużych dawek (400 mg/kg mc./24 h) u niektórych psów i małp zaobserwowano zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki.

#### *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./24 h 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. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach otrzymano różny współczynnik częstości występowania rozszczepu

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 teratogennego.

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 klarytromycyny podawanej w dużych dawkach na matkę. Dodatkowe badania na ciężarnych małpach, z zastosowaniem dawek 2,5-5 razy większych niż maksymalna dawka dobowa stosowana 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 wysokie dawki klarytromycyny (do 500 mg/kg mc./24 h czyli 35 razy więcej niż wynosi maksymalna dobowo dawka stosowana u ludzi) nie wykazano czynnościowego upośledzenia płodności.

W badaniach mutagenności (test Ames) 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**

#### Rdzeń

Sodu alginian  
Sodowo-wapniowy alginian  
Laktoza jednowodna  
Powidon  
Polisorbat 80  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Talk

#### Otoczka

Hypromelozą  
Talk  
Żelaza tlenek, żółty (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Wielkości opakowań:

- 5 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (1 blister po 5 szt.);
- 7 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (1 blister po 7 szt.);
- 10 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (2 blistry po 5 szt.);
- 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (2 blistry po 7 szt.).

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

Bez szczególnych wymagań.

## **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: 11098

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2014 r.

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