CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

250 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg klarytromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane 250 mg są jasnożółte o owalnym kształcie, dwuwypukłe, z wytłoczonym napisem "C1" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Klarytromycyna jest wskazana do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę. Do zakażeń tych zaliczamy:
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: np. zapalenie oskrzeli oraz zapalenie płuc (patrz punkt 4.4 i 5.1 badanie wrażliwości drobnoustrojów)
- zakażenia górnych dróg oddechowych: np. zapalenie zatok oraz zapalenie gardła
- ostre zapalenie ucha środkowego
- zakażenia skóry i tkanek miękkich (np. liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, ropnie) (patrz punkty 4.4 i 5.1 badanie wrażliwości drobnoustrojów)
- zakażenia zębów i jamy ustnej (np. ropień okołowierzchołkowy, zapalenie ozębnej)
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*; zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*

U pacjentów zakażonych HIV (liczba limfocytów CD4 $\leq$100/mm^3) klarytromycyna jest wskazana do zapobiegania rozsianym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC).

U pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy i potwierdzonym diagnostycznie zakażeniem *Helicobacter pylori* zaleca się leczenie klarytromycyną jednocześnie z preparatami hamującymi wydzielanie soku żołądkowego oraz innym antybiotykiem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci z zakażeniem dróg oddechowych/skóry i tkanek miękkich, ostre zapalenie ucha środkowego

Dorośli
Zazwyczaj stosowana dawka klarytromycyny to 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin), chociaż może być zwiększona do 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) w ciężkich zakażeniach. Zazwyczaj czas leczenia wynosi od 5 do 14 dni, z wyjątkiem zapalenia płuc i zapalenia zatok, kiedy to leczenie powinno trwać od 6 do 14 dni.

Młodzież w wieku powyżej 12 lat: dawkowanie tak jak u dorosłych.

Dzieci w wieku 12 lat i młodsze:

Nie badano stosowania klarytromycyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego też u dzieci w wieku 12 lat i młodszych należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).

Niewydolność nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny poniżej 30 mL/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tj. 250 mg raz na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę w cięższych zakażeniach. Czas leczenia tych pacjentów nie powinien przekraczać 14 dni.

Zakażenia zębów i jamy ustnej
Jedna tabletka 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). Leczenie trwa zwykle 5 dni.

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium*
Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.

Leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u pacjentów z AIDS należy kontynuować dopóki obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

W przypadku stwierdzenia innych, niegruźliczych zakażeń drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium* należy kontynuować leczenie.

Zapobieganie zakażeniom wywoływanym przez MAC
Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 500 mg dwa razy na dobę.

Zakażenia *Helicobacter pylori*
U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori* klarytromycynę można podawać przez 7 do 14 dni w dawce 500 mg 2 razy na dobę, w skojarzeniu z innym, odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym i inhibitorami pompy protonowej, zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi eradykacji *Helicobacter pylori*.

4.3 Przeciwwskazania

Klarytromycyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na antybiotyki z grupy makrolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy lub dihydroergotaminy), ponieważ może to prowadzić do wystąpienia objawów toksyczności sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny oraz midazolamu w postaci doustnej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Klarytromycyny nie należy podawać pacjentom, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub nabyte potwierdzone wydłużenie odstępu QT) lub arytmia komorowa, w tym *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z tikagrelorem, iwabradyną lub ranolazyną.

Klarytromycyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 (lowastatyną lub symwastatyną), z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkty 4.4).

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

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

Klarytromycyny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i zaburzeniem czynności nerek.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie antybiotyków, takich jak klarytromycyna w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* może doprowadzić do wyodrębnienia się lekoopornych drobnoustrojów.

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobietom w ciąży bez dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka, w szczególności w pierwszych trzech miesiącach ciąży.

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. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego antybiotyku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością 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. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zaprzestali terapii i skontaktowali się z lekarzem, jeżeli wystąpią u nich objawy choroby wątroby, w tym jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przypadku stosowania prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, a jego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD*) odnotowano po przyjęciu prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem. Podanie antybiotyków zmienia prawidłową florę jelita grubego, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. CDAD należy wziąć pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest przeprowadzenie starannego wywiadu, ponieważ występowanie CDAD odnotowano po ponad dwóch miesiącach po podawaniu antybiotyków.

Kolchicyna
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki toksyczności kolchicyny stosowanej w skojarzeniu z klarytromycyną, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, przy czym niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie klarytromycyny i kolchicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, takich jak triazolam i midazolam podawany dożylnie i na błony śluzowe 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 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 arytmią komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Ponadto należy zachować ostrożność stosując klarytromycynę w niżej opisanych przypadkach:
• 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: W związku z pojawiającą się opornością *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, ważne jest, aby przepisując klarytromycynę w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc przeprowadzić badanie wrażliwości. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc, klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: Zakażenia te powodują najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes,* przy czym oba z nich mogą być oporne na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest przeprowadzenie badania wrażliwości. Jeśli nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergia), lekami pierwszego wyboru mogą stać się inne antybiotyki, takie jak klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, np. wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum*, trądziku i róży oraz gdy nie można zastosować penicyliny.

Jeżeli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR, severe cutaneous adverse reactions) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)], należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny z lekami indukującymi CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny): Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i statyny odnotowano przypadki rabdomiolizy. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego zastosowania klarytromycyny i statyn, zaleca się przepisywanie najniższej zarejestrowanej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyny) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina: Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak sulfonylomoczniki) i (lub) insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i znacznego wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio, INR*) i wydłużenia czasu protrombinowego, gdy klarytromycyna jest podawana w skojarzeniu z warfaryną. Należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe.

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.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie następujących leków jest surowo zabronione z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich interakcji:

Cyzapryd, pimozyd, domperydon, astemizol i terfenadyna

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd odnotowano zwiększone stężenia cyzaprydu. Może to spowodować zmiany w zapisie EKG - wydłużenie odstępu QT oraz arytmii, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz zaburzeń typu *torsade de pointes*. Podobne skutki obserwowano u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.3).

Odnotowano, że makrolidy wpływają na metabolizm terfenadyny prowadząc do wzrostu stężenia terfenadyny, co w rzadkich przypadkach wiązało się z występowaniem arytmii, w tym wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego oraz zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W jednym badaniu u 14 zdrowych ochotników skojarzone stosowanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało dwa do trzech razy większe stężenie w surowicy kwasowego metabolitu terfenadyny i wydłużenie odstępu QT, co nie wywołało klinicznie wykrywalnych skutków. Podobny wpływ obserwowano przy jednoczesnym stosowaniu astemizolu i innych makrolidów.

Alkaloidy sporyszu
Badania przeprowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu wykazują, że skojarzone stosowanie klarytromycyny z ergotaminą lub dihydroergotaminą wiązało się z występowaniem ostrej toksyczności sporyszu charakteryzującej się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sproryszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)
Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te są w dużej mierze metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne leczenie klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, przez co wzrasta ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących klarytromycynę równocześnie z tymi statynami. Jeśli nie można uniknąć leczenia klarytromycyną, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastyny lub symwastyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę ze statynami. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania klarytromycyny ze statynami, zaleca się przepisanie najniższej zarejestrowanej dawki statyn. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyny). Pacjentów należy obserwować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów miopatii.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze będące induktorami enzymu CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ziele dziurawca) mogą pobudzać metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować, że stężenie klarytromycyny będzie poniżej stężenia terapeutycznego i doprowadzić do zmniejszenia jej skuteczności. Ponadto, konieczne może być kontrolowanie stężenia induktora CYP3A w osoczu, ponieważ może ono być zwiększone z powodu hamującego wpływu klarytromycyny na CYP3A (patrz również odpowiednie informacje o produkcie, dotyczące podawanego induktora CYP3A4). Jednoczesne stosowanie ryfabutyny i klarytromycyny spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie stężenia w surowicy, a w efekcie zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Stwierdzono lub podejrzewa się, że poniższe leki mają wpływ na stężenia klarytromycyny we krwi; konieczne może być dostosowanie dawki lub rozważenie zmiany leczenia.

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna
Silne induktory metabolizmu cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny tym samym zmniejszając stężenie klarytromycyny w osoczu, jednocześnie zwiększając stężenie 14-OH-klarytromycyny, metabolitu, który jest również czynny mikrobiologicznie. Ponieważ aktywność klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różna w stosunku do różnych bakterii, zamierzony skutek terapeutyczny mógłby zostać zaburzony w trakcie jednoczesnego podawania klarytromycyny i induktorów enzymu.

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

Flukonazol
Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę oraz klarytromycyny w dawce 500 mg na dobę 21 zdrowym ochotnikom prowadziło do zwiększenia średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{min}) i pola pod krzywą (AUC) odpowiednio o 33% i 18%. Stężenia czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny w stanie stacjonarnym nie uległy znaczącej zmianie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki klarytromycyny.

Rytonawir
Badanie farmakokinetyczne wykazało, że jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg co osiem godzin i klarytromycyny 500 mg co 12 godzin prowadziło do znacznego zahamowania metabolizmu klarytromycyny. Przy jednoczesnym stosowaniu rytonawiru C_{max} klarytromycyny wzrosło o 31%, C_{min} wzrosło o 182% a AUC wzrosło o 77%. Tworzenie czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny było prawie całkowicie zahamowane. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy jednak rozważyć zastosowanie następującej zmiany dawkowania: u pacjentów z klirensem kreatyniny od 30 do 60 mL/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%; u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 mL/min dawkę należy zmniejszyć o 75%. Nie należy podawać więcej niż 1g klarytromycyny na dobę w skojarzeniu z rytonawirem.

Podobne dostosowanie dawki należy wziąć pod uwagę u pacjentów z obniżoną czynnością nerek, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi inhibitorami proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz punkt poniżej, „Dwukierunkowe interakcje leków”).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A
Jednoczesne podawanie klarytromycyny, o której wiadomo, że hamuje CYP3A, z lekiem metabolizowanym głównie przez CYP3A może wiązać się ze zwiększeniem stężenia leku, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i występowanie działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku skojarzonego.

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 punkt 4.3 i 4.4).

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

Klarytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami enzymu CYP3A, w szczególności jeżeli substrat CYP3A charakteryzuje się wąskim marginesem bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest w dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.
Należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki oraz gdy jest to możliwe kontrolować stężenia w osoczu leków metabolizowanych głównie przez CYP3A, u pacjentów jednocześnie otrzymujących klarytromycynę.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki lub grupy leków są metabolizowane przez ten sam 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, syldenafil, syrolimus, takrolimus, triazolam i winblastyna. Do leków wchodzących w interakcje o podobnych mechanizmach przy udziale innych izoenzymów układu cytochromu P450 zalicza się fenytoinę, teofilinę i walproinian.

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.

Leki przeciwarytmiczne
Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach zaburzeń typu *torsade de pointes* występujących przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i chinidyny lub dyzopiramidu. W trakcie jednoczesnego podawania klarytromycyny i tych leków należy monitorować zapis EKG w kierunku wydłużenia odstępu QT. W trakcie leczenia klarytromycyną należy kontrolować stężenia chinidyny i dyzopiramidu w surowicy.

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

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

Omeprazol
Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym ochotnikom. Przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny stężenia omeprazolu w stanie stacjonarnym wzrosły (C_{max}, AUC_{0-24}, i $t_{1/2}$ wzrosły odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia wartość pH w żołądku w ciągu 24 godzin wynosiła 5,2 przy podawaniu samego omeprazolu i 5,7, gdy omeprazol podawany był w skojarzeniu z klarytromycyną.

Sildenafil, tadalafil i wardenafil
Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest co najmniej częściowo metabolizowany przez CYP3A, a CYP3A może być hamowany przez jednoczesne stosowanie klarytromycyny. Skojarzone podawanie klarytromycyny z sildenafilem, tadalafilem lub wardenafilem może prowadzić do zwiększenia ekspozycji

na inhibitor fosfodiesterazy. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina
Wyniki badań klinicznych wykazują umiarkowany, ale znaczący statystycznie ($p \leq 0,05$) wzrost stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy którykolwiek z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Tolterodyna
Metabolizm tolterodyny odbywa się głównie przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak u części populacji pozbawionej CYP2D6, metabolizm odbywa się przy udziale CYP3A. U tej części populacji, zahamowanie CYP3A prowadzi do znacząco wyższego stężenia tolterodyny w surowicy. Konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w obecności inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, w populacji o zmniejszonym metabolizmie CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)
Jednoczesne podawanie midazolamu dożylnie z klarytromycyną (tabletki 500 mg dwa razy na dobę), zwiększyło AUC midazolamu 2,7-krotnie. Jeśli midazolam podaje się dożylnie w skojarzeniu z klarytromycyną, należy dokładnie kontrolować pacjenta w celu dostosowania 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. Należy zastosować te same środki ostrożności w stosunku do innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, w szczególności do triazolamu i alprazolamu. Istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji o znaczeniu klinicznym z klarytromycyną w przypadku innych benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam). Po wprowadzeniu leku do obrotu, przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolamu, odnotowano przypadki interakcji leków i wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie). Zaleca się kontrolowanie pacjenta w kierunku wzrostu nasilenia działania farmakologicznego na OUN.

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).

Inne interakcje produktów leczniczych

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.

Kolchicyna
Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A jak i dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i kolchicyny, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Digoksyna
Digoksyna jest substratem dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna hamuje Pgp. Jeśli klarytromycyna i digoksyna podawane są jednocześnie, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększonego narażenia na digoksynę. Po

wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę . U niektórych pacjentów stwierdzono kliniczne objawy pokrywające się z objawami toksyczności digoksyny, w tym potencjalnie śmiertelne arytmie. Podczas jednoczesnego stosowania digoksyny z klarytromycyną należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy .

Zydowudyna
Jednoczesne doustne stosowanie klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV może doprowadzić do zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ klarytromycyna zaburza wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w dużym stopniu uniknąć ustalając dawki tak, aby pomiędzy przyjmowaniem leków następowała 4-godzinna przerwa. Nie odnotowano takiej interakcji u pacjentów pediatrycznych zakażonych wirusem HIV, otrzymujących klarytromycynę w postaci zawiesiny z zydowudyną lub dideoksyinozyną. Prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji jest małe, gdy klarytromycyna jest podawana w postaci infuzji dożylnej.

Fenytoina i walproinian
Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia dotyczące interakcji inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami o których wiadomo, że nie są metabolizowane przez CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Zaleca się kontrolowanie stężeń tych leków w surowicy, jeżeli są podawane jednocześnie z klarytromycyną. Odnotowano przypadki zwiększenia stężenia w surowicy.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych

Atazanawir
Zarówno klarytromycyna jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A, i istnieją dowody na dwukierunkowe interakcje tych leków. Jednoczesne stosowanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (400 mg raz na dobę) prowadziło do 2-krotnego wzrostu narażenia na klarytromycynę oraz 70% spadku narażenia na 14-OH-klarytromycynę, przy 28% wzroście AUC atazanawiru. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma potrzeby zmniejszenia dawki. U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 mL/min), dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensem kreatyniny <30 mL/min, dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. Dawek klarytromycyny przekraczających 1000 mg na dobę nie należy podawać w skojarzeniu z inhibitorami proteazy.

Antagoniści kanału wapniowego
Zaleca się zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego metabolizowanych przez CYP3A4 (np. werapamilu, amlodypiny, diltiazemu) ze względu na ryzyko hipotensji. Stężenia klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego w osoczu mogą zwiększać się ze względu na tę interakcję. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano hipotensję, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

Itrakonazol
Zarówno klarytromycyna jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do dwukierunkowych interakcji między tymi lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenie itrakonazolu w osoczu, jak i itrakonazol może zwiększać stężenie klarytromycyny w osoczu. Pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę należy ściśle obserwować w kierunku występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zwiększonego lub wydłużonego działania farmakologicznego.

Sakwinawir
Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas podawania 12 zdrowym ochotnikom jednocześnie 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 konieczne dostosowanie dawki, gdy oba leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsułek miękkich i twardych mogą się różnić. 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 ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Zmienne dane z badań na zwierzętach oraz doświadczenie ze stosowania u ludzi wskazują, że nie można wykluczyć niepożądanego wpływu klarytromycyny na rozwój zarodka i płodu. W niektórych badaniach obserwacyjnych oceniających narażenie na klarytromycynę podczas pierwszego i drugiego trymestru stwierdzono zwiększone ryzyko poronienia w porównaniu do niestosowania antybiotyków lub stosowania innych antybiotyków w tym samym okresie. Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka poważnych wad wrodzonych podczas stosowania makrolidów, w tym klarytromycyny, w okresie ciąży dają sprzeczne wyniki. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią
Bezpieczeństwo stosowania klarytromycyny podczas karmienia piersią nie zostało ustalone. 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 obsługiwania maszyn

Brak informacji odnośnie wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, splątania i dezorientacji.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze i najbardziej powszechne działania niepożądane związane z leczeniem klarytromycyną, zarówno u pacjentów dorosłych jak u dzieci, to ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty oraz zaburzenia smaku. Te reakcje niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie i pokrywają się z profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono znaczącej różnicy pomiędzy częstością występowania tych reakcji niepożądanych ze strony układu pokarmowego pomiędzy pacjentami z wcześniejszym zakażeniem mykobakteryjnym lub bez wcześniejszego zakażenia mykobakteryjnego.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Działania niepożądane, które mogą być związane są ze stosowaniem klarytromycyny zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) i nieznana (działania niepożądane występujące po wprowadzeniu leku do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, gdy istniała możliwość oceny nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do < 1/100	Nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej[1], kandydoza, nieżyt żołądka i jelit[2], zakażenie[3], zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia[4], trombocytemia[3], eozynofilia[4]	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego[5]			Reakcje rzekomoanafilaktyczne[1], nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk, nerwowość[3]	Zaburzenia psychotyczne, stany splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, nietypowe sny, mania
Zaburzenia nerwowe		Zaburzenia smaku, ból głowy,	Utrata przytomności[1], dyskineza[1], zawroty głowy, senność, drżenie	Drgawki, utrata odczuwania smaku, omamy węchowe, utrata odczuwania zapachów, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca[1], migotanie przedsionków[1], wydłużenie odstępu QT w EKG, skurcze przedwczesne serca[1], kołatanie serca	Zaburzenia typu *torsade de pointes*, częstoskurcz komorowy, migotanie komór
Zaburzenia		Rozszerzenie		Krwotok

naczyniowe		naczyń krwionoś-nych[1]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma[1], krwawienie z nosa[2], zator płucny[1]	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku[1], choroba refluksowa przełyku[2], zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu[2], zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha[4], zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem gazów	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienia języka, przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności 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, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry[1], świąd, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa[3]	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), trądzik, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki			Skurcze mięśni[3], sztywność mięśniowo-szkieletowa[1], bóle	Rabdomioliza[2**], miopatia

łącznej			mięśniowe[2]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi[1], zwiększone stężenie 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], stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia[1]	Złe samopoczucie[4], gorączka[3], astenia, ból w klatce piersiowej[4], dreszcze[4], zmęczenie[4]	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin[1], zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi[4], zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi[4]	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, wydłużenie czasu protrombinowego, nieprawidłowe zabarwienie moczu

[1] Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
[2] Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
[3] Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej
[4] Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

** Ze względu na to, że te działania niepożądane są odnotowywane na ochotniczej grupie o nieustalonej wielkości, nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena ich częstości jak również ustalenia przyczynowego związku z odpowiedzią na lek. Zakłada 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, kolchicyna, allopurynol).*

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 AIDS oraz u innych pacjentów z obniżoną odpornością leczonych większymi dawkami klarytromycyny przez dłuższe okresy czasu w kierunku zakażeń mykobakteryjnych, często trudno było rozróżnić działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem klarytromycyny od tych wywołanych objawami ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus, HIV) lub innej współistniejącej choroby.

U dorosłych pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe wynoszące 1000 mg klarytromycyny były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, wzrost aktywności w surowicy transaminazy kwasu szczawio-octowego (ang. Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, SGOT) i transaminazy kwasu pirogronowego w surowicy (ang. Serum Glutamic Pyruvate Transaminase, SGPT). Ponadto, rzadko występowała duszność, bezsenność i suchość błon śluzowych jamy ustnej.

U tych pacjentów z obniżoną odpornością, ocena badań laboratoryjnych dla określonych testów odbywała się na podstawie analizy tych wartości poza znacznie zaburzonym poziomem (tj. ekstremalnie wysoka lub niska granica). Na podstawie tych kryteriów, u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg klarytromycyny na dobę wystąpiły znacznie podwyższone poziomy AspAT i AlAT, oraz nietypowo niska liczba białych krwinek i płytek krwi. U niższego odsetka pacjentów w tych dwóch grupach dawkowania również wystąpiło zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Jak donoszą raporty, zażycie dużej dawki klarytromycyny może doprowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Objawy przedawkowania w dużym stopniu mogą pokrywać się z profilem reakcji niepożądanych. Opisano pacjenta z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny, co doprowadziło do zmian w jego stanie psychicznym, zachowań paranoidalnych, hipokaliemii i hipoksemii.

Leczenie
Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć poprzez natychmiastowe usunięcie niewchłoniętego leku i zastosowanie ogólnego postępowania objawowego. Podobnie, jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, nie przewiduje się, aby hemodializa ani dializa otrzewnowa wpływała znacząco na stężenie klarytromycyny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

Kod ATC: J01FA09

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, ang. minimum inhibitory concentration) 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 działanie tego antybiotyku na istotne z klinicznego punktu widzenia drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium.* 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.

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

Wytwarzanie beta-laktamazy zwykle nie wpływa na aktywność klarytromycyny.

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

Bakterie mikroaerofilne
Helicobacter pylori.

Badania wykazały, że następujące 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 na większość bakterii z tą samą mocą jak związek macierzysty lub do 2-krotnie słabiej; 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 do 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 (EUCAST, ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) określił następujące stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające drobnoustroje wrażliwe od opornych.

Stężenia graniczne – MIC (µg/mL)		
Drobnoustrój	Wrażliwy (≤)	Oporny (>)
Streptococcus spp.	0,25 µg/mL	0,5 µg/mL
Staphylococcus spp.	1 µg/mL	2 µg/mL
Haemophilus spp.	1 µg/mL	32 µg/mL
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/mL	0,5 µg/mL
Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji *H. pylori;* minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii ≤0,25 µg/mL zostało określone przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI, ang. Clinical and Laboratory Standards Institute) 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
Właściwości farmakokinetyczne podawanej doustnie klarytromycyny oceniano w wielu badaniach, przeprowadzonych na wielu gatunkach zwierząt i u dorosłych ludzi. Badania te wykazały, że klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna

wynosi około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku zwiększa biodostępność klarytromycyny średnio o 25%, co podczas stosowania w zalecanym dawkowaniu ma niewielkie znaczenie kliniczne. Klarytromycynę można zatem podawać z jedzeniem lub na czczo.

Dystrybucja, metabolizm, eliminacja

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 wysycone. 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

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2-3 dniach. W stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynosi około 1 μg/mL, a stężenie 14-OH-klarytromycyny 0,6 μg/mL. Okresy półtrwania związku macierzystego i czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 3-4 godziny i 5-6 godzin. Doustne podawanie klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę powodowało, że maksymalne stężenie leku i czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym (C_{max}) osiągano po podaniu piątej dawki. Po podaniu piątej i siódmej dawki średnie wartości C_{max} klarytromycyny wynosiły odpowiednio 2,7 i 2,9 μg/mL, a 14-OH-klarytromycyny 0,88 i 0,83 μg/mL. Po podaniu dawki 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wynosił 4,5-4,8 godzin, a 14-hydroksymetabolitu 6,9-8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-OH-klarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się. Te nieliniowe zmiany parametrów farmakokinetycznych klarytromycyny w połączeniu z ograniczeniem tworzenia się produktów 14-hydroksylacji i N-demetylacji wskazują, że nieliniowy przebieg metabolizmu leku jest wyraźniejszy po podaniu dużych dawek.

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. Po jednorazowym, doustnym podaniu 250 mg lub 1,2 g klarytromycyny z moczem wydalane jest odpowiednio 37,9% lub 46% podanej dawki, a z kałem 40,2% lub 29,1%.

Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-OH-klarytromycyna 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 kilkakrotnie wyższe od stężenia 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

Niewydolność wątroby
W badaniu porównującym grupę zdrowych dorosłych z grupą pacjentów z niewydolnością wątroby, podawano 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę przez dwa dni oraz pojedynczą dawkę 250 mg trzeciego dnia. Nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniem klarytromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz całkowitym klirensem leku w obydwu grupach. Natomiast stężenia 14-hydroksymetabolitu w stanie stacjonarnym były znacznie niższe w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby. Zmniejszenie powstawania 14-OH-klarytromycyny w wątrobie 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. Z badania tego wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ale prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność nerek
Porównano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością nerek i z 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 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 większe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych osób. Nie było jednak różnic między obydwiema grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensem 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 podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie większych dawek, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powoduje, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogą być o wiele większe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących 1 gram i 2 gramy klarytromycyny na dobę w dwóch dawkach podzielonych, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2-4 μg/mL oraz 5-10 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.

Skojarzone leczenie omeprazolem
Badano farmakokinetykę klarytromycyny, podawanej trzy razy na dobę w dawce 500 mg i omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę. Gdy podawano co 8 godzin wyłącznie klarytromycynę, średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 3,8 μg/mL, a C_{min} około 1,8 μg/mL. Wartość AUC_{0-8} klarytromycyny wynosiła 22,9 μg·h/mL. Wartość T_{max} i okres półtrwania wynosiły odpowiednio 2,1 godziny i 5,3 godziny.

W tym samym badaniu, gdy podawano klarytromycynę z omeprazolem, obserwowano zwiększenie wartości AUC_{0-24} i okresu półtrwania omeprazolu. Średnia wartość AUC_{0-24} omeprazolu była o 89%

większa, a średnia harmoniczna wartości $T_{1/2}$ o 34% większa, gdy omeprazol podawano razem z klarytromycyną, w porównaniu z wartościami oznaczonymi po podaniu wyłącznie omeprazolu. Natomiast C_{max}, C_{min} i AUC_{0-8} klarytromycyny w stanie stacjonarnym były większe odpowiednio o 10%, 27% i 15% w porównaniu do wartości uzyskanych w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

W stanie stacjonarnym, 6 godzin po podaniu, stężenie klarytromycyny w błonie śluzowej żołądka było około 25-krotnie większe w grupie otrzymującej klarytromycynę i omeprazol niż w grupie otrzymującej wyłącznie klarytromycynę. Sześć godzin po podaniu dawki średnie stężenie klarytromycyny w tkance żołądka było około 2-krotnie większe w przypadku podawania klarytromycyny z omeprazolem, niż w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

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 badaniu 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 letalna była większa niż najwyższa możliwa do podania (5g/kg mc.).

U naczelnych narażonych na dawki 100 mg/kg mc./dobę przez 14 dni lub 35 mg/kg mc./dobę 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./dobę przez jeden miesiąc, 35 mg/kg mc./dobę przez 3 miesiące lub 8 mg/kg mc./dobę przez sześć miesięcy. Psy były bardziej wrażliwe na klarytromycynę i tolerowały dawkę 50 mg/kg mc./dobę przez 14 dni, 10 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 3 miesiące oraz 4 mg/kg mc./dobę 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./dobę, 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, γ-glutamylotransferazy i (lub) 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. Zaczerwienienie spojówek i łzawienie, po podaniu dawek zbliżonych do leczniczych, wystąpiło tylko u psów. Podczas podawania bardzo dużych dawek (400 mg/kg mc./dobę) u niektórych psów i małp zaobserwowano zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki.

Badania płodności, rozrodczości i teratogenności
W badaniach nad płodnością i rozrodczością, prowadzonych na samcach i samicach szczurów, wykazano 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 teratogennego 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 rozszczepu podniebienia (3-30%). Zastosowane w tych badaniach dawki przekraczały 70-krotnie maksymalne dawki dobowe 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-krotnie 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-krotnie 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-krotnie większa niż stosowana u ludzi), nie stwierdzono działania mutagennego, a w badaniu na szczurach samcach narażonych długotrwale na działanie bardzo dużych dawek klarytromycyny (do 500 mg/kg mc./dobę, czyli 35-krotnie więcej niż wynosi maksymalna dobowa 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy
Substancja powlekająca: Opadry 20H 52875 zawierająca:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Glikol propylenowy
Wanilina
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żółcień chinolinowa (E 104), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Klabax, 250 mg, tabletki powlekane: pudełka kartonowe zawierające blistry z PVC/PVDC i aluminium zawierające po 1, 2, 10, 1x10, 12, 14, 15, 20, 42, 50, 56 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie ma szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00 - 710 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

250 mg: pozwolenie nr 12812

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.02.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.03.2024 r.