

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clarithromycin hameln, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg klarytromycyny w postaci klarytromycyny laktobionianu.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami, końcowy rozcieńczony roztwór zawiera 2 mg/ml klarytromycyny w postaci laktobionianu klarytromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna jest wskazana do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Klarytromycyna jest wskazana, gdy konieczne jest podanie pozajelitowe w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe w następujących przypadkach (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre nasilenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- pozaszpitalne zapalenie płuc
- ostre bakteryjne zapalenie zatok (prawidłowo rozpoznane)
- paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków
- zakażenia skóry i tkanek miękkich

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie dożylnie może być stosowane przez 2 do 5 dni u pacjenta w ciężkim stanie i tak szybko jak to możliwe należy rozpocząć doustną terapię klarytromycyną, zgodnie z zaleceniami lekarza. Całkowity czas leczenia klarytromycyną nie powinien przekraczać 14 dni.

Dorośli

Zalecana dawka dobową Clarithromycin hameln wynosi 1 gram, w dwóch dawkach podzielonych po 500 mg, odpowiednio rozcieńczony, jak opisano poniżej.

Dzieci i młodzież

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

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Nie zaleca się stosowania produktu Clarithromycin hameln u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Przeprowadzono badania kliniczne z użyciem klarytromycyny w zawieszynie dla dzieci u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny stosować klarytromycynę w postaci zawiesziny stosowanej u dzieci (granulat do sporządzania zawiesziny doustnej). Brak wystarczających danych, aby zalecić schemat dawkowania klarytromycyny w postaci do podawania dożylnego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, zwykle zalecaną dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę.

Sposób podania

Wyłącznie do podania w infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Clarithromycin hameln jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki z grupy makrolidów.

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących produktów leczniczych: astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd, terfenadyna, ponieważ może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca takie, jak tachykardia komorowa, migotanie komór i komorowe zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem lub ranolazyną.

Nie wolno podawać klarytromycyny jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna) ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomiolizy (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Nie wolno stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z zaburzeniem czynności nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Kobietom w ciąży, zwłaszcza w pierwszym i drugim trymestrze, lekarz nie powinien zalecać klarytromycyny bez dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Klarytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego należy zachować ostrożność podając ten lek pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania klarytromycyny notowano zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz mięaszowe 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 (patrz punkt 4.8). Na ogół było to związane z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby lub stosowanymi równocześnie innymi lekami hepatotoksycznymi. Należy poinformować pacjenta, że należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku i zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby wątroby takie, jak brak łaknienia, żółtaczką, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Biegunka i zapalenie okrężnicy związane z antybiotykoterapią:

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 namnożenia *C. difficile*. Rozpoznanie CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z biegunką występującą po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu, ponieważ o występowaniu CDAD informowano nawet po ponad dwóch miesiącach od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych. Dlatego należy rozważyć przerwanie leczenia klarytromycyną niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić testy mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy unikać leków hamujących perystaltykę jelit.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano toksyczne działanie kolchicyny, przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny z kolchicyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, , niektóre z tych przypadków wystąpiły u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaobserwowano zgony u takich pacjentów (patrz punkt 4.5). Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i kolchicyny (patrz punkt 4.3).

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe: Podczas leczenia makrolidami, w tym klarytromycyną, obserwowano wydłużenie fazy repolaryzacji serca i odstępu QT, niosące ze sobą ryzyko zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). W związku ze wzrostem ryzyka wydłużenia odstępu QT i arytmii komorowej (w tym zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*), zastosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane: u pacjentów przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd czy terfenadynę; u pacjentów z hipokalemią; u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub z arytmia komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Ponadto klarytromycynę należy stosować ostrożnie u następujących pacjentów:

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

Wyniki badań epidemiologicznych 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 zwiększanie się oporności *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, przed przepisaniem klarytromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc należy wykonać badanie antybiotykowrażliwości. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego: Zakażenia te są najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a obydwa drobnoustroje mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Z tego powodu ważne jest wykonanie badań antybiotykowrażliwości. W przypadkach, gdy nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergia), lekiem z wyboru może być inny antybiotyk, np. klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w niektórych zakażeniach skóry i tkanek miękkich takich, jak zakażenie wywołane przez *Corynebacterium minutissimum*, trądzik pospolity i róża oraz wtedy, gdy nie można stosować leczenia penicyliną. Jeśli wystąpią ciężkie ostre reakcje nadwrażliwości takie, jak wstrząs anafilaktyczny, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórki (zespół Lyella) i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)], należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i leków, które indukują izoenzym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – statyny: Przeciwwskazane jest stosowanie klarytromycyny w skojarzeniu z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie ze statynami notowano przypadki rhabdomiolizy. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe lub przedmiotowe 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).

Leki przeciwcukrzycowe podawane doustnie i(lub) insulina: Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i leków przeciwcukrzycowych podawanych doustnie (takich jak pochodne sulfonilomocznika) i (lub) insuliny może spowodować istotną hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Podczas stosowania klarytromycyny z warfaryną występuje ryzyko ciężkiego krwotoku oraz istotnego zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. *International Normalized Ratio*) i wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować współczynnik INR i czas protrombinowy.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5). Długotrwałe stosowanie może, jak w przypadku innych antybiotyków, spowodować rozwój niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 500 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych spowodowanych interakcjami:

Astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd i terfenadyna

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz 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, gdzie stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny, związane niekiedy 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.

Alkaloidy sporyszu

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

Midazolam podawany doustnie

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

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

Przeciwwskazane jest stosowanie klarytromycyny w skojarzeniu z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4, jednoczesne stosowanie ich z klarytromycyną powoduje zwiększenie ich stężeń w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami notowano występowanie rhabdomyolizy. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy zaprzestać stosowania lowastatyny lub symwastatyny w okresie leczenia.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę razem ze statynami. W sytuacji, w której 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). Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy miopatii.

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

Wpływ innych leków na klarytromycynę

Leki, które indukują izoenzym CYP3A [np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.)] mogą indukować metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować zmniejszenie stężenia klarytromycyny poniżej stężenia terapeutycznego, co prowadzi do osłabienia jej skuteczności. Może być konieczne oznaczenie w osoczu stężenia leku indukującego izoenzym CYP3A, ponieważ może ono zwiększyć się w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz informacje o podawanym leku, który jest induktorem CYP3A4). Jednoczesne podawanie ryfabutyiny i klarytromycyny spowodowało zwiększenie w surowicy stężenia

ryfabutyny i zmniejszenie stężenia klarytromycyny oraz zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

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

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Leki silnie indukujące układ enzymatyczny cytochromu P-450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i wobec tego zmniejszać stężenie klarytromycyny w osoczu oraz zwiększać stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny [14-OH-klarytromycyny], metabolitu, który jest również mikrobiologicznie czynny. Ponieważ klarytromycyna i 14-OH-klarytromycyna w różny sposób działają na różne bakterie, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i leków indukujących enzymy.

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 leku na ten patogen. Z tego powodu w leczeniu zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie innego leku.

Flukonazol

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

Rytonawir

Badania farmakokinetyczne wykazały, że jednoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin i klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powoduje hamowanie metabolizmu klarytromycyny. W wyniku działania rytonawiru, C_{max} klarytromycyny wzrosło o 31%, C_{min} o 182%, a wartość AUC o 77%. Notowano prawie całkowite zahamowanie powstawania czynnego metabolitu - 14-OH-klarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek konieczne jest jednak zmniejszenie podawanej dawki w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli wynosi <30 ml/min, dawkę zmniejsza się o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 gram na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

Podobną zmianę dawkowania należy rozważyć u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdy rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz punkt poniżej Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i leków dwukierunkowych).

Wpływ klarytromycyny na inne leki

Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A

Podawanie klarytromycyny, będącej inhibitorem CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężenia tego leku w surowicy, prowadząc do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych leku podawanego łącznie z klarytromycyną. Stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących substraty CYP3A takich jak astemizol, cyzapryd, domperidon, pimozyd i terfenadynę ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór i i zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie klarytromycyny jest również przeciwwskazane z alkaloidami sporyszu, doustnymi midazolamami, inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 (np. lowastatyną i symwastatyną), kolchicyną, tikagrelorem i ranolazyną (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę należy rozważyć modyfikację dawki i gdy to możliwe, dokładnie monitorować stężenia w surowicy leków metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Wiadomo, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez izoenzym CYP3A (choć nie jest to pełna lista): alprazolam, karbamazepina, cylostazol, cyklosporyna, dyzopiramid, ibrutynib, metyloprednizolon, midazolam (dożylnie), omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna.

Podobny rodzaj interakcji na podstawie podobnych mechanizmów poprzez inne izoenzymy w układzie cytochromu P450 obejmują fenytoinę, teofilinę i walproinian.

Leki przeciwaritmiczne

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

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran, lek z grupy DOAC, jest substratem białka transportującego pompy lekowej, P-gp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

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

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

Teofilina, karbamazepina

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

Tolterodyna

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak w części populacji, w której nie następuje ekspresja CYP2D6 stwierdzono, że metabolizm przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężeń tolterodyny w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów o ograniczonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Gdy midazolam podawano w skojarzeniu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), wartość AUC midazolamu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczna jest dokładna obserwacja pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki. Podawanie midazolamu na błonę śluzową jamy ustnej może spowodować ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia i będzie raczej prowadzić do podobnej interakcji jak po podaniu dożylnym midazolamu niż jak po podaniu doustnym.

Te same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych pochodnych benzodiazepiny metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku pochodnych benzodiazepiny, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobna.

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

Inne interakcje leków

Kolchicyna

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

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na P-gp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie P-gp przez klarytromycynę może doprowadzić do zwiększenia narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę stwierdzano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksynę i klarytromycynę.

Zydowudyna

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna wpływa na wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć poprzez rozłożenie dawek klarytromycyny i zydowudyny na 4-godzinną przerwę między kolejnymi lekami. Interakcja ta nie występuje u dzieci i młodzieży zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub dydanozynę. Wystąpienie tej interakcji nie jest prawdopodobne, gdy klarytromycynę podaje się w infuzji dożylniej.

Fenytoina i walproinian

Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia o interakcjach między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a lekami, które przypuszczalnie nie są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Podczas jednoczesnego podawania z klarytromycyną zaleca się oznaczanie stężeń tych leków w surowicy. Notowano bowiem zwiększone ich stężenia w surowicy.

Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i leków dwukierunkowych

Atazanawir

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na wzajemną interakcję między tymi lekami. Podawanie w skojarzeniu klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało 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 kanału wapniowego

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko niedociśnienia. Stężenie we krwi klarytromycyny i antagonistów kanału wapniowego może się zwiększyć ze względu na wzajemne oddziaływanie. U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie, 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 wzajemną interakcję między tymi lekami. Podczas jednoczesnego podawania 12 zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) w stanie stacjonarnym wartości AUC i C_{max} sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje leków, występujące podczas stosowania kapsułek miękkich, mogą różnić się od interakcji podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Interakcje leków obserwowane podczas badań, w których stosowano wyłącznie sakwinawir, mogą różnić się od interakcji występujących podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Gdy sakwinawir podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem, należy brać pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz punkt 4.5 Rytonawir).

Pacjentki stosujące doustną antykoncepcję należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia biegunki, wymiotów lub krwawienia śródcyklicznego istnieje możliwość, że metoda antykoncepcji jest niewystarczająca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Klarytromycyna przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki. W związku z tym u niemowlęcia karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, co może spowodować konieczność przerwania karmienia piersią. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia matki i potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu klarytromycyny na płodność ludzi. Dostępne ograniczone dane odnośnie szczurów nie wskazują żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi i najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi u pacjentów dorosłych i dzieci są bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty i zaburzenia smaku. Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne z poznanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych. (patrz punkt 4.8).

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, między populacjami pacjentów z wcześniejszymi zakażeniami wywołanymi przez prątki i bez takich zakażeń.

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem klarytromycyny przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (działania niepożądane notowane po wprowadzeniu produktu do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością, jeśli można to było ocenić.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥1/1,000 do < 1/100	Częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, zapalenie żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytoza ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja rzekomooanafilaktyczna ¹ , nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Niepokój, nerwowość ³	Zaburzenie psychiatryczne, stan splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny, mania
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenie smaku, ból głowy	Utrata świadomości ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność ⁶ , drżenia	Drgawki, brak smaku, węch opaczny, utrata węchu, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia przedsionkowego, niedosłuch, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG ⁷ , skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> ⁷ , tachykardia komorowa ⁷ , migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń ¹		Krwotok ⁸
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płuc ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka ⁹ , wymioty, niestrawność, nudności, bóle brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² ,	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów

			zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha ⁴ , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴	Niewydolność wątroby, żółtaczką miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierna potliwość	pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka plamkowo-grudkowa ³	Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR), np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), pęcherzykowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona) ⁵ , toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) ⁵ , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , ból mięśni ²	Rabdomioliza ^{2,11} , miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ¹	Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia ¹	Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia ¹	Uczucie rozbicia ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin (współczynnik albuminowo-globulinowy) ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności	Zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) ⁸ , wydłużenie czasu protrombinowego ⁸ , nieprawidłowa barwa moczu

			dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	
--	--	--	---	--

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

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

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

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

^{5, 7, 9, 10} Patrz punkt a)

^{6, 8, 11} Patrz punkt c)

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

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

W niektórych notowanych przypadkach rhabdomiolizy klarytromycynę podawano jednocześnie z innymi lekami takimi jak statyny, fibraty, kolchicina, allopurynol). (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano interakcje lekowe i wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie) podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu.

Zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem nasilonego działania farmakologicznego na OUN (patrz punkt 4.5).

Odnotowano rzadkie przypadki pojawienia się tabletek klarytromycyny o przedłużonym uwalnianiu w kale, z których wiele występowało u pacjentów z anatomicznymi (w tym ileostomią lub kolostomią) lub czynnościowymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ze skróconym czasem przejścia przez przewód pokarmowy. W kilku zgłoszeniach pozostałości tabletek występowały w kontekście biegunki. Zaleca się, aby u pacjentów, u których w stolcu pozostały pozostałości tabletek i nie nastąpiła poprawa stanu klinicznego, zastosowano inny preparat klarytromycyny (np. zawiesinę) lub inny antybiotyk.

Inne szczególne grupy pacjentów: Pacjenci z obniżoną odpornością (patrz punkt e).

d. Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w zawieszynie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego dzieci w wieku do 12 lat powinny stosować klarytromycynę w zawieszynie.

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

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

U dorosłych pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe klarytromycyny wynoszące 1000 mg i 2000 mg, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zmiany w odczuwaniu smaków, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Ponadto z mniejszą częstością obserwowano takie działania niepożądane, jak duszność, bezsenność i suchość w jamie ustnej.

Częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych 1000 mg i 2000 mg, ale generalnie była około 3 do 4 razy częstsza u tych pacjentów, którzy otrzymywali całkowitą dawkę dobową klarytromycyny wynoszącą 4000 mg.

U pacjentów z obniżoną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe dla danego testu (tzn. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Uwzględniając te kryteria u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie aktywności AspAT i ALAT w surowicy oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów w obu grupach, otrzymujących te dawki, wystąpiło znaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Nieco większą częstość występowania nieprawidłowości odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali 4000 mg dziennie dla wszystkich parametrów z wyjątkiem krwinek białych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Działania niepożądane towarzyszące przedawkowaniu należy leczyć poprzez szybką usunięcie niewchłoniętego leku i zastosowanie środków wspomagających. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa ani dializa otrzewnowa nie ma wpływu na stężenia klarytromycyny w surowicy.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie i wdrożyć wszelkie inne odpowiednie środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy. Kod ATC: J01FA09.

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Wywiera działanie przeciwbakteryjne poprzez selektywne wiązanie się z podjednostką rybosomalną 50S wrażliwej bakterii, zapobiegając translokacji aktywowanych aminokwasów. Hamuje wewnątrzkomórkową syntezę białek wrażliwych bakterii.

14-hidroksy metabolit klarytromycyny, produkt metabolizmu substancji macierzystej, również wykazuje działanie przeciwbakteryjne. Metabolit jest mniej aktywny niż macierzysty związek chemiczny dla większości organizmów, w tym *Mycobacterium* spp. Wyjątkiem jest *Haemophilus influenzae*, gdzie 14-hidroksymetabolit jest dwukrotnie bardziej aktywny niż macierzysty związek chemiczny.

Oporność

Mechanizmy nabytej oporności makrolidów to: wpływ leku na mechanizm aktywnej pompy, indukowalne lub konstytutywne wytwarzanie enzymu metylazy, który modyfikuje docelowe rybosomy, hydroliza makrolidów przez esterazy, mutacje chromosomalne, które zmieniają białko rybosomalne 50S. Może więc wystąpić oporność krzyżowa między klarytromycyną i innymi makrolidami oraz klindamycyną i linkomycyną. Gronkowce odporne na metycylinę i oksacylinę (MRSA) oraz *Streptococcus pneumoniae* odporny na penicylinę są odporne na wszystkie obecnie dostępne antybiotyki beta-laktamowe i makrolidy, w tym klarytromycynę.

Stężenia graniczne

Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) określił następujące stężenia graniczne.

Stężenie graniczne (MIC, mg/l)		
Drobnoustrój	Wrażliwy ($\leq$)	Oporność ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus</i> (grupy A, B, C i G) ¹	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Przypis	Przypis
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	0,25 mg/l	0,5 mg/l
¹ W celu określenia wrażliwości na klarytromycynę można zastosować erytromycynę		
Przypis – Kliniczne dowody skuteczności makrolidów w infekcjach dróg oddechowych wywołanych przez <i>H. influenzae</i> są sprzeczne ze względu na wysokie wskaźniki samoistnego wyleczenia. Gdyby zaistniała potrzeba zbadania klarytromycyny na ten gatunek, należałoby zastosować do wykrywania szczepów z nabytą opornością epidemiologiczną wartość graniczną (ECOFF) na poziomie 32 mg/l.		

Wrażliwość

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od regionu geograficznego i czasu, dlatego wskazane jest uzyskanie lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Informacje te stanowią jedynie odpowiednie wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa, czy mikroorganizmy będą podatne na klarytromycynę, czy nie.

Zwykle wrażliwe gatunki drobnoustrojów
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> - paciorkowce grupy A (beta-hemolityczne)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

<i>Legionella</i> spp.
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Inne drobnoustroje
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

Inne informacje

Wrażliwość i oporność *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus* spp. na klarytromycynę można przewidzieć na podstawie wrażliwości i oporności na erytromycynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym osiągane poziomy klarytromycyny we krwi znacznie przekraczają MIC_{90S} dla typowych patogenów a poziomy 14-hydroksycyklarytromycyny przekraczają niezbędne stężenia dla ważnych patogenów, np. *H. influenzae*. Mikrobiologicznie czynny metabolit 14-hydroksyklarytromycyna powstaje w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, na co wskazuje niższa biodostępność metabolitu po podaniu dożylnym.

Klarytromycyna jest dobrze wchłaniana przez różne tkanki. Klarytromycyna zapewnia stężenia w tkankach kilkakrotnie wyższe niż stężenia krążącego leku. Podwyższone poziomy stwierdzono zarówno w tkance migdałków, jak i płuc. Klarytromycyna przenika również do śluzu żołądka.

Klarytromycyna w 80% wiąże się z białkami osocza na poziomie terapeutycznym.

Okres półtrwania w osoczu

Okres półtrwania aktywnego 14-(R)-hydroksymetabolitu w surowicy wynosi od 5 do 6 godzin.

Eliminacja

Klarytromycyna jest szybko i intensywnie metabolizowana w wątrobie. Metabolizm obejmuje głównie N-dealkilację, utlenianie i stereospecyficzną hydroksylację w pozycji C14.

Liniowość

Farmakokinetyka klarytromycyny i 14-hydroksymetabolitu jest nieliniowa; ustalony stan jest osiągany do 3 dnia podawania dożylnego. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 500 mg trwającym 60 minut, około 33% klarytromycyny i 11% 14-hydroksycyklarytromycyny jest wydalone z moczem po 24 godzinach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 4-tygodniowych badaniach na zwierzętach wykazano, że toksyczność klarytromycyny jest związana z dawką i czasem trwania leczenia. U wszystkich gatunków pierwsze oznaki toksyczności obserwowano w wątrobie, w tym w ciągu 14 dni zaobserwowano zmiany u psów i małp. Ogólnoustrojowy poziom narażenia związany z tą toksycznością nie jest szczegółowo znany, ale dawki toksyczne (300 mg/kg/dobę) były wyraźnie wyższe niż zalecane u ludzi dawki terapeutyczne. Objawy toksyczności wystąpiły również w żołądku, grasicy i inne tkankach limfoidalnych, a także w

nerkach. W dawkach zbliżonych do terapeutycznych tylko u psów wystąpiło uszkodzenie spojówek i łzawienie. Przy dawce 400 mg/kg/dzień niektóre psy i mały miały zmętnienie rogówki i/lub obrzęk.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że klarytromycyna nie wykazuje działania genotoksycznego. W badaniach *in vitro* i *in vivo* z klarytromycyną nie stwierdzono działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały, że podanie klarytromycyny w dawkach 2x większych od dawki klinicznej u królików (podanie dożylne) i 10x większych od dawki klinicznej u mały (podanie doustne) powodowało zwiększoną częstość występowania samoistnych poronień.

Dawki te były związane z toksycznością matczyną. W badaniach na szczurach na ogół nie stwierdzono embriotoksyczności ani teratogenności. Jednak w dwóch badaniach na szczurach, którym podawano dawki 150 mg/kg/dobę, obserwowano wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego.

U myszy przy dawce 70-krotne większej od dawki klinicznej występował rozszczep podniebienia z różną częstością (3–30%).

Klarytromycynę wykryto w mleku zwierząt w okresie laktacji.

U 3-dniowych myszy i szczurów wartości LD₅₀ były w przybliżeniu o połowę mniejsze niż u dorosłych zwierząt. Młode zwierzęta wykazywały podobny profil toksyczności jak zwierzęta dojrzałe, chociaż w niektórych badaniach odnotowano wzmożoną nefrotoksyczność u noworodków szczurów. Nieznaczne zmniejszenie liczby erytrocytów, płytek krwi i leukocytów stwierdzono również u młodych zwierząt.

Klarytromycyny nie badano pod kątem kancerogenności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte opakowanie: 4 lata

Po rekonstytucji :

Sporządzony roztwór podstawowy wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze do 25°C lub przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

Po rozcieńczeniu:

Gotowy do podania roztwór do infuzji wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 6 godzin w temperaturze do 25°C lub przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast po jego sporządzeniu. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik i roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, o ile został on przygotowany i rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 15 ml, zabezpieczona korkiem z gumy bromobutyłowej typu I, z aluminiowym wieczkiem i z plastikową nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Clarithromycin hameln jest dostępny w opakowaniach:
1, 5 lub 10 fiolek po 500 mg klarytromycyny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Clarithromycin hameln należy podawać do jednej z większych żył proksymalnych jako wlew dożylny przez 60 minut, stosując roztwór o stężeniu około 2 mg/ml. Klarytromycyny nie należy podawać w postaci bolusa ani wstrzyknięcia domięśniowego.

Przygotowanie do użycia

Należy stosować techniki aseptyczne podczas przygotowania roztworów.

Rekonstytucja - Przygotowanie roztworu podstawowego (Etap 1)

Clarithromycin hameln rozpuszcza się w 10 ml sterylnej wody do wstrzykiwań, co daje roztwór o stężeniu 50 mg/ml. Wstrząsnąć aż do rozpuszczenia zawartości fiołki. Czas rekonstytucji nie powinien przekraczać 7 minut, a roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Należy używać wyłącznie wody do wstrzykiwań, ponieważ inne rozpuszczalniki mogą powodować wytrącanie podczas rozpuszczania. Nie należy używać rozpuszczalników zawierających konserwanty lub sole nieorganiczne.

Warunki przechowywania roztworu podstawowego, patrz punkt 6.3.

Rozcieńczanie - Przygotowanie roztworu do infuzji (Etap 2)

Roztwór podstawowy należy dodać do 250 ml odpowiedniego roztworu do infuzji: 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór dekstrozy, 5% roztwór dekstrozy w 0,3% roztworze chlorku sodu, 5% roztwór dekstrozy w 0,45% roztworze chlorku sodu, 5% roztwór dekstrozy w płynie Ringera z mleczanem i płyn Ringera z mleczanami.

Roztwór po rozcieńczeniu jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Stężenie klarytromycyny w roztworze do infuzji wynosi 2 mg/ml.

Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

WAŻNE: OBA ETAPY (1 i 2) NALEŻY WYKONAĆ PRZED UŻYCIEM.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26835

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.01.2022

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

28.06.2022