

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klacid, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 739,5 mg laktobionianu klarytromycyny odpowiadające 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Proszek barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna do infuzji jest wskazana w leczeniu zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę, gdy konieczne jest podawanie pozajelitowe antybiotyku. Do zakażeń tych zaliczamy:

- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (patrz punkt 4.4 i 5.1 odnośnie oceny wrażliwości),
- zakażenia skóry i tkanek miękkich (patrz punkt 4.4 i 5.1 odnośnie oceny wrażliwości),
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*; zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobową klarytromycyny do infuzji wynosi 1 gram, w dwóch dawkach podzielonych po 500 mg.

Proszek należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć w odpowiednim rozpuszczalniku (sposób przygotowania roztworu do infuzji patrz punkt 6.6). Dawkę leku podawać dożylnie w infuzji trwającej co najmniej 60 minut.

Nie należy podawać produktu w pojedynczym, szybkim wstrzyknięciu (*bolus*), ani domięśniowo.

W zależności od ciężkości zakażenia, podawanie klarytromycyny w infuzji dożylniej można ograniczyć do 2-5 dni. Tak szybko, jak jest to możliwe, należy rozpocząć podawanie doustnej postaci leku, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dzieci i młodzież

Brak odpowiednio udokumentowanych danych dotyczących stosowania i dawkowania klarytromycyny do infuzji u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

U młodzieży w wieku 12-18 lat, dawkowanie jak u dorosłych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę.

Pacjenci z osłabioną odpornością zakażeni drobnoustrojami z rodzaju Mycobacterium

Dotychczas brak danych klinicznych dotyczących stosowania klarytromycyny w infuzji u pacjentów z osłabioną odpornością, natomiast dostępne są dane dotyczące stosowania doustnych postaci klarytromycyny u pacjentów zakażonych HIV. W leczeniu rozsianych lub zlokalizowanych zakażeń *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* lub *M. kansasii* u dorosłych zalecana dawka wynosi 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.

Przygotowanie do użycia

Patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Nie należy 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 *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie należy podawać klarytromycyny pacjentom z hipokaliemią (ryzyko wydłużenia odstępu QT).

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

Nie należy 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 rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem lub ranolazyną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

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. Na ogół było to związane z poważnymi chorobami podstawowymi i (lub) stosowanymi równocześnie lekami. 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, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub bolesność brzucha.

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

Klarytromycyna jest wydalana głównie za pośrednictwem wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podając ten lek pacjentom z niewydolnością wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Kolchicyna

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

Wydłużenie odstępu QT

W trakcie leczenia makrolidami, w tym klarytromycyną obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, powodujące ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*), klarytromycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów:

- z chorobą wieńcową, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub klinicznie istotną bradykardią

- z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipomagnezemia; nie podawać klarytromycyny pacjentom z hipokalemią (patrz punkt 4.3)
- przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5)
- przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd lub terfenadynę – jednoczesne stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
- z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub z komorowymi zaburzeniami rytmu serca występującymi w przeszłości (patrz punkt 4.3) – klarytromycyny nie należy u nich stosować

Zapalenie płuc

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

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o lekkim lub umiarkowanym nasileniu

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 antybiotykooporności. W przypadkach, gdy nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergią), 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 anafilaksja, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS (reakcja na leki z eozynofilią i objawami układowymi, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), należy natychmiast przerwać podawanie klarytromycyny i niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i leków, które indukują izoenzym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

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

Inhibitory reduktazy 3-hydrokso-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 dopuszczalnej do obrotu dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie takiej statyny, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak sulfonilomocznik) i (lub) insuliny może spowodować istotną hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy.

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. U pacjentów przyjmujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować współczynnik INR i czas protrombinowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych spowodowanych interakcjami.

Cyzapryd, pimozyd, astemizol, terfenadyna

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu. Może to spowodować zmiany w zapisie EKG - 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. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny, związane niekiedy z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi, jak wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2-3-krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

Alkaloidy sporyszu

Po wprowadzeniu 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 rbdomiolizy. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami notowano występowanie rbdomiolizy. 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 dopuszczalnej 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.

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

Produkty lecznicze, które indukują izoenzym CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) 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 produkcie leczniczym, który jest inhibitorem CYP3A4). Jednoczesne podawanie ryfabutyliny i klarytromycyny spowodowało zwiększenie

w surowicy stężenia ryfabutyliny i zmniejszenie stężenia klarytromycyny oraz zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

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

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna

Produkty 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 produktów leczniczych indukujących enzymy cytochromu P-450.

Etrawiryna

Etrawiryna zmniejszała całkowity wpływ klarytromycyny na organizm, jednak stężenie aktywnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny, było zwiększone. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna wykazuje słabsze działanie na kompleks *Mycobacterium avium* (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 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 niewydolnością 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 osłabioną 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 innych produktów leczniczych”).

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Leki przeciwartmyczne

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* stwierdzanych podczas podawania tego produktu 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 przeciwcukrzycowe i (lub) insulina

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

Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A

Podawanie klarytromycyny, która jak wiadomo hamuje CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężeń leku, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku. Należy zachować ostrożność podczas 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: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna, choć nie jest to pełna lista. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

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, tadalafilami 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 omińnięcie 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 produktów leczniczych

Kolchicyna

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

Digoksyna

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

Zydowudyna

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Interakcja ta nie występuje u dzieci 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 produktami leczniczymi, 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 innych produktów leczniczych

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 wapnia

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów wapnia metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko niedociśnienia. Stężenie we krwi klarytromycyny i antagonistów wapnia 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 powyżej - rytonawir).

Brak dotychczas klinicznie udokumentowanych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej z innymi roztworami do podawania dożylnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Nie zaleca się zatem stosowania w okresie ciąży bez dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia piersią. Klarytromycyna przenika do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi i najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi 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.

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.

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	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy
	częstość nieznana*	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytoza ³ , eozynofilia ⁴
	częstość nieznana*	agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcja rzekomooanafilaktyczna ¹ , nadwrażliwość
	częstość nieznana*	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	często	bezsenna
	niezbyt często	niepokój, nerwowość ³
	częstość nieznana*	zaburzenie psychotyczne, stan splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny, mania
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenie smaku, ból głowy, zmiana w odczuwaniu smaku
	niezbyt często	utrata świadomości ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, drżenia
	częstość nieznana*	drgawki, brak smaku, wdech opaczny, utrata węchu, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, niedosłuch, szumy uszne
	częstość nieznana*	głuchota

Zaburzenia serca	niezbyt często	zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, skurcze dodatkowe ¹ , kołatanie serca
	częstość nieznana*	zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , tachykardia komorowa, migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe	często	rozszerzenie naczyń ¹
	częstość nieznana*	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	często	biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, bóle brzucha
	niezbyt często	zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha ⁴ , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów
	częstość nieznana*	ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
	niezbyt często	cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴
	częstość nieznana*	niewydolność wątroby, żółtaczką miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, nadmierna potliwość
	niezbyt często	pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka plamkowo-grudkowa ³
	częstość nieznana*	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , ból mięśni ²
	częstość nieznana*	rabdomioliza ² , **, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ¹
	częstość nieznana*	niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia ¹
	często	ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia ¹
	niezbyt często	uczucie rozbicia ⁴ , gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴
Badania diagnostyczne	niezbyt często	nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin (współczynnik albuminowo-globulinowy) ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴
	częstość nieznana*	zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), wydłużenie czasu protrombinowego, nieprawidłowa barwa moczu

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

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

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

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

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

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

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

Pacjenci z osłabioną odpornością

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

U dorosłych pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe klarytromycyny wynoszące 1000 mg, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, 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 suchota w jamie ustnej.

U pacjentów z osłabioną 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 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania klarytromycyny w postaci do infuzji, należy odstawić lek i zastosować odpowiednie leczenie.

Objawy

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.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.
Kod ATC: J 01 FA 09.

Mechanizm działania

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii i hamując syntezę białka.

In vitro klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i szczepy wyizolowane od pacjentów. Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenie hamujące (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 leкови 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 Badania Wrażliwości 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 (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji *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

Osoby zdrowe

W badaniu klinicznym zdrowym ochotnikom podawano klarytromycynę w dawce 75 mg, 125 mg, 250 mg lub 500 mg w jednorazowej infuzji dożylniej o objętości 100 ml, trwającej co najmniej 30 minut, oraz w dawce 500 mg, 750 mg lub 1 g w infuzji o objętości 250 ml, trwającej co najmniej 60 minut. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) związku macierzystego wynosiło od 5,16 µg/ml (dawka 500 mg) do 9,40 µg/ml (dawka 1 g) – infuzja trwająca 60 minut. Średnie stężenie maksymalne (C_{max}) 14-OH-klarytromycyny wynosiło od 0,66 µg/ml (dawka 500 mg) do 1,06 µg/ml (dawka 1 g) – infuzja trwająca 60 minut.

Średni okres półtrwania związku macierzystego w osoczu w fazie końcowej zależał od dawki i wynosił od 3,8 godziny po podaniu dawki 500 mg do 4,5 godziny po podaniu dawki 1 g w infuzji trwającej 60 minut. Średni okres półtrwania 14-OH-klarytromycyny wzrastał wraz ze zwiększaniem

dawki i wynosił od 7,3 godziny po dawce 500 mg do 9,3 godziny po dawce 1 g (infuzja trwająca 60 minut). Średnia wartość AUC (powierzchnia pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla związku macierzystego zwiększała się nieliniowo w zależności od dawki i wynosiła od 22,29 h·µg/ml po podaniu dawki 500 mg do 53,26 h·µg/ml po dawce 1 g. Średnia wartość AUC dla 14-OH-klarytromycyny wynosiła od 8,16 h·µg/ml po dawce 500 mg do 14,76 h·µg/ml po dawce 1 g (infuzja trwająca 60 minut).

W badaniu klinicznym trwającym 7 dni klarytromycynę podawano wielokrotnie w dawkach 125 mg lub 250 mg w infuzji o objętości 100 ml trwającej 30 minut oraz w dawkach 500 mg i 750 mg w infuzji o objętości 250 ml, trwającej 60 minut. Lek podawano co 12 godzin.

W badaniu tym wykazano, że średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynosiło od 5,5 µg/ml po dawce 500 mg do 8,6 µg/ml po dawce 750 mg. Średni okres półtrwania w fazie końcowej w grupie otrzymującej 60-minutową infuzję klarytromycyny w dawce 500 mg lub 750 mg wynosił odpowiednio 5,3 godziny i 4,8 godziny.

Średnia wartość maksymalnego stężenia (C_{max}) 14-OH-klarytromycyny w stanie stacjonarnym zwiększała się od 1,02 µg/ml (dawka 500 mg) do 1,37 µg/ml (dawka 750 mg). Średni okres półtrwania w fazie końcowej metabolitu po podaniu dawek 500 mg i 750 mg wynosił odpowiednio 7,9 i 5,4 godziny. Nie stwierdzono związku z wielkością dawki.

Pacjenci zakażeni drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium*

Brak dobrze udokumentowanych wyników badań klinicznych dotyczących stosowania klarytromycyny w postaci do infuzji w zakażeniach *Mycobacterium*. U tych pacjentów parametry farmakokinetyczne zostały ustalone po zastosowaniu klarytromycyny w postaci tabletek. Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), leczonych klarytromycyną, w zwykle stosowanych dawkach, były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie większych dawek, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium* powoduje, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogą być o wiele większe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek. Okres półtrwania w fazie eliminacji był dłuższy po podaniu tych większych dawek w porównaniu do zazwyczaj stosowanych dawek u zdrowych osób. Podwyższone stężenia w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W dwóch różnych doświadczeniach przeprowadzonych na myszach wyznaczono LD_{50} klarytromycyny po podaniu dożylnym. Wynosiła ona 184 mg/kg mc. i 227 mg/kg mc. i była kilka razy większa niż wyznaczona u szczurów (64 mg/kg mc.) oraz mniejsza od LD_{50} po podaniu klarytromycyny innymi drogami. Objawami toksyczności obserwowanymi u obu gatunków zwierząt były: zmniejszona aktywność, ataksja, ruchy mimowolne, drżenia mięśniowe, duszność i drgawki.

Badania sekcyjne i histopatologiczne u myszy, które przeżyły badanie, w którym wyznaczono wartość LD_{50} 184 mg/kg mc., nie wykazały zmian związanych z dożylnym podawaniem klarytromycyny. Jednak w innych badaniach na myszach i szczurach u części zwierząt, które padły w wyniku ostrego zatrucia, stwierdzono obrzęk płuc z plamistymi lub rozszanymi ciemnoczerwonymi przebarwieniami płatów płuc. Pomimo że lek powodował podobne działania u myszy i szczurów, był on o wiele bardziej toksyczny dla szczurów. Nie było możliwe dokładne ustalenie mechanizmu działania toksycznego. Chociaż objawy przedmiotowe ostrej toksyczności wskazywały na działanie na ośrodkowy układ nerwowy, badanie sekcyjne wykazało zmiany płucne u części myszy i szczurów.

U myszy badano toksyczność ostrą kilku metabolitów po dożylnym podaniu leku. Wyniki przedstawiono w tabeli:

Związek	LD ₅₀ (mg/kg mc.)
Klarytromycyna	184 i 227
Metabolit M ₁ (demetylowy)	200
Metabolit M ₄ (dekladynozylowy)	256
Metabolit M ₅ (izohydroksylowy)	337

Objawy toksycznego działania to: zmniejszenie ruchliwości, zaburzenia oddychania i drgawki kloniczne. Toksyczność klarytromycyny i jej metabolitów jest porównywalna pod względem rodzaju objawów i ich nasilenia.

Miejscowe działanie drażniące

Badano działanie drażniące, które może wywołać klarytromycyna podawana dożylnie przez żyłę brzezną ucha królika. Wykazano, że podawanie pojedynczych dawek w bardzo dużych stężeniach (7,5–30 mg/ml) powodowało niewielkie działanie drażniące.

Toksyczność podostrej

Badania toksyczności podostrej klarytromycyny po podaniu dożylnym prowadzono przez okres miesiąca na szczurach, które otrzymywały dawki 15, 50 lub 160 mg/kg mc./dobę oraz na małpach, u których stosowano dawkę 5, 15 lub 40 mg/kg mc./dobę. Największe dawki stosowane w badaniu ustalającym zakres dawkowania u szczurów (zakres dawkowania od 20 do 640 mg/kg mc./dobę) i u małp (zakres dawkowania od 5 do 80 mg/kg mc./dobę) wykazywały działanie toksyczne na wątrobę, układ żółciowy i nerki. Działanie toksyczne na te same narządy stwierdzono również w badaniach, w których klarytromycynę podawano drogą doustną.

Z powodu silnego podrażnienia żyły w trwających miesiąc badaniach prowadzonych na szczurach i małpach, którym podawano odpowiednio 160 mg/kg mc./dobę i 40 mg/kg mc./dobę, nie było możliwe podanie dawek na tyle wysokich, by wystąpiło wyraźne działanie toksyczne na narząd docelowy. Podrażnienie żyły wystąpiło mimo prób maksymalnego zwiększenia dawki przez zwiększenie objętości infuzji i zwolnienie szybkości jego podawania.

Dawki nie powodujące działania toksycznego u szczurów i małp, ustalone w trwających miesiąc badaniach toksyczności podostrej, wynosiły odpowiednio 50 mg/kg mc./dobę i 15 mg/kg mc./dobę. Podawanie większych dawek powodowało podrażnienie żyły.

Embriotoksyczność

Badania wykonano na szczurach, królikach i małpach.

Szczurom podawano klarytromycynę dożylnie przez żyłę ogonową w dawkach 15, 50 i 160 mg/kg mc./dobę. Istotne oznaki toksycznego działania na ciężarne samice wystąpiły po podaniu dawki 160 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości spożywanego pokarmu) i 50 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu). Do miejscowych objawów działania badanego związku zaliczano obrzęk, zasinienie, martwicę i ostatecznie utratę części ogona u zwierząt, którym podano największą dawkę. Nie stwierdzono wpływu na średnią częstotliwość implantacji lub resorpcji. Nie stwierdzono wad rozwojowych narządów trzewnych lub kośćca, związanych z podawaniem leku, z wyjątkiem związanej z dawką tendencji dotyczącej odsetka płodów płci męskiej z niezstąpionymi jądrami. Tak więc mimo istotnego działania toksycznego na ciężarne samice, objawiającego się podrażnieniem żyły, zmniejszeniem ilości spożywanego pokarmu i zmniejszeniem przyrostu masy ciała, po podaniu każdej z dawek nie stwierdzono toksycznego ani letalnego działania na zarodek lub działania teratogennego.

Zapłodnionym samicom królika podawano klarytromycynę dożylnie w dawkach 3, 10 i 30 mg/kg mc./dobę. Jedna z samic, której podano dawkę 3 mg/kg mc./dobę padła w 29. dniu ciąży. Podrażnienie żyły obserwowano w grupie kontrolnej i we wszystkich grupach badanych. Częstość występowania i nasilenie podrażnienia były bezpośrednio związane ze stężeniem leku w podawanym

roztworze. Objawy toksycznego działania u ciężarnych samic stwierdzono po podaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie przyrostu masy ciała i zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu). Częstość występowania poronień w grupie otrzymującej dawkę 30 mg/kg mc./dobę była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, ale wszystkie płody miały prawidłową budowę anatomiczną. Dawki 10 i 30 mg/kg mc./dobę nie wykazywały działania toksycznego u ciężarnych samic ani u płodów.

U małą 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 dobowo stosowana u ludzi, nie wykazały szczególnych zagrożeń dla płodu.

Mutagenność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas laktobionowy
Sodu wodorotlenek do odpowiedniego pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Roztwór podstawowy wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 5°C lub przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po jego sporządzeniu. Odpowiedzialność ponosi użytkownik w przypadku nie zastosowania produktu natychmiast po sporządzeniu roztworu lub nie przestrzegania czasu i warunków przechowywania. Standardowo roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

Roztwór do infuzji wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 5°C lub przez 6 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po jego sporządzeniu. Odpowiedzialność ponosi użytkownik w przypadku nie zastosowania produktu natychmiast po sporządzeniu roztworu lub nie przestrzegania czasu i warunków przechowywania. Standardowo roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła o pojemności 15 ml typ I Ph.Eur., zabezpieczona szarym halobutylovym silikonowym liofilizowanym korkiem W4416/50 (Iglloo).

Fiolka zawiera 500 mg klarytromycyny.

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

A. Przygotowanie roztworu podstawowego

Do fiołki z produktem wstrzyknąć 10 ml wody do wstrzykiwań. Wstrząsnąć aż do rozpuszczenia zawartości fiołki. Do rozpuszczania stosować **tylko** wodę do wstrzykiwań. Inne rozpuszczalniki mogą spowodować wytrącanie się osadu. Nie używać roztworów soli nieorganicznych ani roztworów zawierających środki konserwujące.

1 ml roztworu podstawowego, przygotowanego w podany wyżej sposób, zawiera 50 mg klarytromycyny.

Warunki przechowywania roztworu podstawowego patrz punkt 6.3.

B. Przygotowanie roztworu do infuzji

Roztwór podstawowy (500 mg w 10 ml wody do wstrzykiwań) dodać do 250 ml jednego z następujących roztworów: 5% roztwór glukozy w płynie Ringera z mleczanem, 5% roztwór glukozy, płyn Ringera z mleczanem, 5% roztwór glukozy w 0,3% roztworze chlorku sodu, Normosol-M w 5% roztworze glukozy, Normosol-R w 5% roztworze glukozy, 5% roztwór glukozy w 0,45% roztworze chlorku sodu, 0,9% roztwór chlorku sodu.

Warunki przechowywania roztworu podstawowego patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3757

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 listopada 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2018