

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabax 125 mg/5 ml, 125 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Klabax 250 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 125 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera:
2928,50 mg sacharozy
20 mg aspartamu

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera:
2508,00 mg sacharozy
20 mg aspartamu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Białe lub prawie białe granulat tworzący po połączeniu z wodą białą lub prawie białą zawiesinę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna w postaci zawiesiny doustnej jest wskazana do stosowania u dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy i młodzieży do 12 r.ż.

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

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, patrz punkt 4.4 i 5.1 odnośnie oceny wrażliwości bakterii);
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (np. zapalenie gardła, zapalenie zatok);
- Zakażenia skóry i tkanki podskórnej (np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża, patrz punkt 4.4 i 5.1 odnośnie oceny wrażliwości bakterii);
- Ostre zapalenie ucha środkowego.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Badania kliniczne u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat przeprowadzono z użyciem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej, dlatego też poniżej 12 roku życia należy stosować klarytromycynę w tej postaci.

Dawka klarytromycyny zależy od stanu klinicznego pacjenta i powinna zawsze być określona przez lekarza.

Zwykle czas leczenia wynosi od 5 do 10 dni w zależności od patogenu i ciężkości choroby.

Zalecana dawka dobową Klabax o mocach 125 mg/5 ml i 250 mg/5 ml u dzieci jest przedstawiona w tabelach poniżej, opracowanych na podstawie przybliżonej dawki 7,5 mg/kg mc., stosowanej dwa razy na dobę. Dawki do 500 mg dwa razy na dobę były stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń. Zawiesina może być przyjmowana z posiłkami lub na czczo, a także z mlekiem.

W zależności od masy ciała dziecka jest przepisywany Klabax o mocy 125 mg/5 ml lub 250 mg/5 ml.

Klabax, 125 mg/5 ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej dawkowanie u dzieci (kg)

Dawkowanie w zależności od masy ciała (kg)				
<i>Masa ciała (kg)*</i>	<i>Przybliżony wiek w latach</i>	<i>Dawka klarytromycyny do podawania dwa razy na dobę (mg)</i>	<i>Dawka zawiesiny doustnej 125 mg/5 ml do podawania pipetą dwa razy na dobę (ml)**</i>	<i>Liczba łyżeczek pięciomililitrowych do podawania dwa razy na dobę</i>
8 – 11	1 – 2	62,5	2,5	½
12 - 19	3 – 6	125	5,0	1
20 - 29	7 – 9	187,5	7,5	1½
30 - 40	10 – 12	250	10,0	2

* u dzieci < 8 kg dawkę należy ustalać na podstawie masy ciała (ok. 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę)

** wraz z butelką w opakowaniu znajduje się pięciomililitrowa łyżeczka i kalibrowana strzykawka (pipeta). Strzykawka umożliwia dokładniejsze dozowanie niż łyżeczka, gdy w celu uzyskania odpowiedniej dawki należy odmierzyć część objętości łyżeczki.

Klabax, 250 mg/5 ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej dawkowanie u dzieci

Dawkowanie w zależności od masy ciała (kg)				
<i>Masa ciała (kg)*</i>	<i>Przybliżony wiek w latach</i>	<i>Dawka klarytromycyny do podawania dwa razy na dobę (mg)</i>	<i>Dawka zawiesiny doustnej 250 mg/5 ml do podawania pipetą dwa razy na dobę (ml)***</i>	<i>Liczba łyżeczek pięciomililitrowych do podawania dwa razy na dobę</i>
8 – 11	1 – 2	62,5	1,25**	1/4**
12 - 19	3 – 6	125	2,5	1/2
20 - 29	7 – 9	187,5	3,75**	3/4 **
30 - 40	10 – 12	250	5,0	1

* u dzieci < 8 kg dawkę należy ustalać na podstawie masy ciała (ok. 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę)

** w celu uniknięcia potrzeby odmierzania jednej czwartej łyżeczki zaleca się, aby u dzieci w tym przedziale wiekowym stosować zawiesinę doustną o mocy 125 mg/5 ml.

*** wraz z butelką w opakowaniu znajduje się pięciomililitrowa łyżeczka i kalibrowana strzykawka (pipeta). Strzykawka umożliwi dokładniejsze dozowanie niż łyżeczka, gdy w celu uzyskania odpowiedniej dawki należy odmierzyć część objętości łyżeczki.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Klarytromycyny nie należy podawać dzieciom z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę dzieciom z niewydolnością nerek lub wątroby o mniejszym nasileniu.

U dzieci z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m², dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tzn. do 7,5 mg na dobę.

U tych pacjentów leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni.

Przygotowanie do stosowania: patrz punkt 6.6.

Sposób podawania

Klabax może być podawany niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną.

Produkt należy podawać dwa razy na dobę, według zaleceń znajdujących się w powyższej tabeli. Dawki powinny być podawane co 12 godzin.

Klarytromycyna w zawiesinie pozostawia gorzki posmak. Należy wypić sok lub wodę tuż po przyjęciu leku, aby temu zapobiec.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (ergotaminy lub dihydroergotaminy), gdyż może to prowadzić do wystąpienia objawów toksyczności sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych postaci midazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku z tikagrelorem lub ranolazyną.

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

Klarytromycyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 (lowastatyną lub symwastatyną) lub atorwastatyną, z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.5).

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobietom w ciąży bez dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka, w szczególności w pierwszych trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.6).

Klarytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania klarytromycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy również zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek.

Zanotowano przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli cierpieć na choroby wątroby przed rozpoczęciem leczenia lub mogli przyjmować inne produkty lecznicze mające toksyczne działanie na wątrobę. Pacjentów należy poinstruować, aby zaprzestali terapii i skontaktowali się z lekarzem, jeżeli wystąpią u nich objawy choroby wątroby, w tym jadłowstręt, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

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

Zastosowanie antybiotyków, takich jak klarytromycyna w leczeniu zakażenia *H. pylori* może powodować powstanie szczepów antybiotykoopornych.

Długotrwałe stosowanie klarytromycyny, podobnie jak innych antybiotyków, może doprowadzić do kolonizacji zwiększoną liczbą niewrażliwych bakterii i grzybów. W przypadku stwierdzenia nadkażenia należy wprowadzić odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność z uwagi na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej między klarytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi, a także między klindamycyną i linkomycyną. Dlatego też należy zachować ostrożność przepisując tym pacjentom klarytromycynę.

Odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy podczas stosowania prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków makrolidowych, a jego nasilenie może wahać się od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (ang.

Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD) odnotowano po przyjęciu prawie wszystkich środków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Podanie antybiotyków zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. CDAD należy wziąć pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest przeprowadzenie starannego wywiadu, ponieważ występowanie CDAD odnotowano po ponad dwóch miesiącach po podawaniu antybiotyków. Dlatego też należy rozważyć zaprzestanie stosowania klarytromycyny bez względu na wskazanie, w jakim została podana. Należy przeprowadzić badanie obecności drobnoustrojów oraz wprowadzić odpowiednie leczenie. Należy unikać stosowania leków hamujących perystaltykę.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, w szczególności z aminoglikozydami. W okresie leczenia i po jego zakończeniu należy kontrolować czynność przedsionka i słuch.

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 z powyższym, ponieważ wymienione poniżej sytuacje mogą zwiększać ryzyko arytmii komorowych (w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*), należy zachować ostrożność, stosując klarytromycynę w niżej opisanych grupach pacjentów.

- Pacjenci z chorobą tętnic wieńcowych, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia serca lub klinicznie istotną bradykardią.
- Nie stosować klarytromycyny u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkt 4.3).
- Pacjenci przyjmujący równocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.5).
- Podawanie klarytromycyny równocześnie z astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy terfenadyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Nie stosować klarytromycyny u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT ani u pacjentów z arytmia komorową w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny): Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i statyny odnotowano przypadki rabdomiolizy. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych miopatii. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego zastosowania klarytromycyny i statyn, zaleca się przepisywanie najniższej zarejestrowanej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu CYP3A (np. fluwastatyny) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina: Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich jak sulfonilomoczniki) i (lub) insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii. Zaleca się staranne kontrolowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku i znacznego wzrostu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio, INR*) i wydłużenia czasu protrombinowego, gdy klarytromycyna jest podawana w skojarzeniu z warfaryną

(patrz punkt 4.5). Należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5).

W rejonach o wysokim współczynniku występowania oporności na erytromycynę A szczególnie ważne jest wzięcie pod uwagę rozwoju modelu wrażliwości na klarytromycynę. Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A.

Zapalenie płuc: Z uwagi na pojawiającą się oporność *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, ważne jest, aby przepisując klarytromycynę w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc przeprowadzić badanie wrażliwości. W przypadku pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z dodatkowymi, odpowiednimi antybiotykami.

Klarytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w zapaleniu gardła. Jest jedynie wymagana, szczególnie w zakażeniu paciorkowcami, w nadwrażliwości na penicylinę lub gdy penicylina jest przeciwwskazana z innych przyczyn.

Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: Zakażenia te powodują najczęściej *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, oba z nich mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Dlatego też ważne jest, aby przeprowadzić badanie wrażliwości. Gdy nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu alergii), lekami pierwszego wyboru mogą być inne antybiotyki, w tym klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe mają znaczenie jedynie w niektórych zakażeniach skóry i tkanki podskórnej, w tym w zakażeniach wywołanych przez *Corynebacterium minutissimum*, w trądziku pospolitym i róży oraz w sytuacjach, gdy nie można zastosować leczenia penicyliną.

Jeżeli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)], należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania klarytromycyny z lekami indukującymi enzym CYP3A4 z uwagi na możliwość wystąpienia stężenia klarytromycyny niższego niż stężenie terapeutyczne (patrz punkt 4.5).

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

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolobenzodiazepin, w tym triazolamu (patrz punkt 4.5).

Klabax w dawkach 125 mg/5ml oraz 250 mg/5ml zawiera 20 mg aspartamu (E951) na 5 ml, będącego źródłem fenyloalaniny. Stosując ten lek u pacjentów z fenyloketonurią należy zachować ostrożność.

Substancje pomocnicze:

Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi schorzeniami, takimi jak nietolerancja fruktozy, zespół nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedobór sacharozy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Podczas leczenia pacjentów z cukrzycą, należy wziąć pod uwagę zawartość sacharozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd odnotowano podwyższone stężenia cyzaprydu. Może to prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz arytmii serca, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz zaburzeń typu *torsade de pointes*. Podobne skutki obserwowano u pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.3).

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

Alkaloidy sporyszu

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

Midazolam w postaci doustnej

Podczas stosowania midazolamu w postaci doustnej równocześnie z klarytromycyną w postaci tabletek (500 mg dwa razy na dobę), AUC midazolamu zwiększyło się 7-krotnie. Jednoczesne podawanie midazolamu w postaci doustnej i klarytromycyny jest przeciwwskazane.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny)

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

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę

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

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

Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutylna i ryfapentyna

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

Etrawirylna

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

Flukonazol

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

Rytonawir

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

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

Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze

Interakcje związane z CYP3A

Jednoczesne podawanie klarytromycyny, o której wiadomo, że hamuje CYP3A, z lekiem metabolizowanym głównie przez CYP3A może wiązać się ze zwiększeniem stężenia leku, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i występowanie działań niepożądanych leku skojarzonego. Klarytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami enzymu CYP3A, w szczególności jeżeli substrat CYP3A charakteryzuje się wąskim marginesem bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) substrat jest w dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

Należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki oraz gdy jest to możliwe ściśle kontrolować stężenia w osoczu leków metabolizowanych głównie przez CYP3A u pacjentów jednocześnie otrzymujących klarytromycynę.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki lub grupy leków są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban, patrz punkt 4.4), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np.: kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam, winblastyna i inne. Do leków wchodzących w interakcje o podobnych mechanizmach przy udziale innych izoenzymów układu cytochromu P450 zalicza się fenytoinę, teofilinę i walproinian.

Leki przeciwartmyczne

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

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

Doustne leki przeciwcukrzycowe/insulina

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

Omeprazol

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

Syldenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest co najmniej częściowo metabolizowany przez CYP3A, a CYP3A może być hamowany przez jednoczesne stosowanie klarytromycyny. Skojarzone podawanie klarytromycyny z syldenafilem, tadalafilami lub wardenafilem może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na inhibitor fosfodiesterazy. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki tych leków, gdy są podawane w skojarzeniu z klarytromycyną.

Teofilina, karbamazepina

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

Tolterodyna

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

Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Jednoczesne podawanie midazolamu dożylnie z klarytromycyną (tabletki 500 mg dwa razy na dobę), zwiększyło AUC midazolamu 2,7-krotnie. Jeśli midazolam podaje się dożylnie w skojarzeniu z klarytromycyną, należy dokładnie kontrolować pacjenta w celu dostosowania dawki. Podawanie midazolamu na błonę śluzową jamy ustnej, które może spowodować ominięcie metabolizmu pierwszego przejścia, będzie raczej prowadzić do podobnej interakcji jak po podaniu dożylnym midazolamu niż jak po podaniu doustnym. Należy zastosować te same środki ostrożności w stosunku do innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4, w tym do triazolamu i alprazolamu. Istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji o znaczeniu klinicznym z klarytromycyną w przypadku innych benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolamu, odnotowano przypadki interakcji leków i wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie). Zaleca się kontrolowanie pacjenta w kierunku wzrostu nasilenia działania farmakologicznego na OUN.

Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)

Dabigatran, 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).

Inne interakcje

Hydroksychlorochina i chlorochina

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT mogący powodować zaburzenia rytmu serca np. hydroksychlorochina i chlorochina.

Kolchicyna

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

Digoksyna

Uważa się, że digoksyna jest substratem dla glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna hamuje Pgp. Jeśli klarytromycyna i digoksyna podawane są jednocześnie, zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększonego narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę. U niektórych pacjentów stwierdzono kliniczne objawy pokrywające się z objawami toksyczności digoksyny, w tym

potencjalnie śmiertelne arytmie. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

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

Fenytoina i walproinian

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

Dwukierunkowe interakcje leków

Atazanawir

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

Antagoniści kanału wapniowego

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

Itrakonazol

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

Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas podawania 12 zdrowym ochotnikom jednocześnie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) w stanie stacjonarnym wartości AUC i C_{max} sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i C_{max} klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczne

dostosowanie dawki, gdy obydwie leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z badań wynika, że interakcje leków występujące podczas stosowania kapsułek miękkich i twardych, mogą różnić się. 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, które przyjmują doustne środki antykoncepcyjne należy ostrzec, że jeżeli wystąpią biegunka, wymioty lub krwawienie międzymiesiączkowe, jest możliwe, że antykoncepcja będzie nieskuteczna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. W oparciu o różne wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz doświadczenie ze stosowania u ludzi nie można wykluczyć negatywnego wpływu na rozwój embrionalny i zarodkowy. 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 też w czasie ciąży nie zaleca się stosowania klarytromycyny bez uprzedniego starannego rozważenia korzyści i ryzyka.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania klarytromycyny podczas karmienia piersią nie zostało ustalone. Klarytromycyna i jej aktywny metabolit przenikają w małych ilościach do mleka matki. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu klarytromycyny na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego, splątania i dezorientacji.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze i najbardziej rozpowszechnione działania niepożądane związane z leczeniem klarytromycyną, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci, to ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty oraz zaburzenia smaku. Te działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie i pokrywają się z profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz podpunkt b punktu 4.8).

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

b) Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie tkanki łącznej ¹ , kandydoza, niezbyt żołądka i jelit ² , zakażenie ³ , zakażenie pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombocytemia ³ , eozynofilia ⁴	Agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego ⁵			Reakcje rzekomooanafilaktyczne ¹ , nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk, nerwowość ³	Zaburzenia psychotyczne, stany splątania ⁵ , depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, nietypowe sny, mania
Zaburzenia nerwowe		Zaburzenia smaku, ból głowy, wypaczenie smaku	Utrata przytomności ¹ , dyskineza ¹ , zawroty głowy, senność ⁵ , drżenie	Drgawki, utrata odczuwania smaku, omamy węchowe, utrata odczuwania zapachów, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia słuchu, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Zatrzymanie akcji serca ¹ , migotanie przedsionków ¹ , wydłużenie odstępu QT w EKG, skurcze przedwczesne serca ¹ , kołatanie serca	Zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> , częstoskurcz komorowy, migotanie komór

Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych ¹		Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma ¹ , krwawienie z nosa ² , zator płucny ¹	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, niestrawność, nudności, ból brzucha	Zapalenie przełyku ¹ , choroba refluksowa przełyku ² , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu ² , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, wzdęcia brzucha ⁴ , zaparcia, suchość w ustach, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem gazów,	Ostre zapalenie trzustki, przebarwienia języka, przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Cholestaza ⁴ , zapalenie wątroby ⁴ , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ⁴	Niewydolność wątroby, żółtaczką miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierne pocenie się	Pęcherzowe zapalenie skóry ¹ , świąd, pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa ³	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>), trądzik, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>AGEP</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni ³ , sztywność mięśniowo-szkieletowa ¹ , bóle mięśniowe ²	Rabdomioliza ² , 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	Zapalenie	Ból w miejscu	Złe samopoczucie ⁴ ,	

i stany w miejscu podania	żyły w miejscu wstrzyknięcia ¹	wstrzyknięcia ¹ , stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia ¹	gorączka ³ , astenia, ból w klatce piersiowej ⁴ , dreszcze ⁴ , zmęczenie ⁴	
Badania diagnostyczne			Nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi ⁴ , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi ⁴	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, wydłużenie czasu protrombinowego, nieprawidłowe zabarwienie moczu

¹ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

² Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu

³ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej

⁴ Działania niepożądane odnotowane wyłącznie w przypadku stosowania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

^{5,6} Patrz punkt c)

* Ze względu na to, że te działania niepożądane są odnotowywane na ochotniczej grupie o nieustalonej wielkości, nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena ich częstości jak również ustalenia przypadkowego związku z odpowiedzią na lek. Zakłada się, że czas przyjmowania leku przez daną grupę wynosił powyżej jednego miliarda dni klarytromycyny.

c) *Opis wybranych działań niepożądanych*

Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia są charakterystyczne dla klarytromycyny w postaci dożylniej.

W niektórych doniesieniach o wystąpieniu rhabdmiolizy klarytromycynę podawano w skojarzeniu ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano interakcje między lekami oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (np. senność i splątanie) przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny i triazolamu. Zaleca się obserwowanie pacjenta pod kątem zwiększonego wpływu farmakologicznego na OUN (patrz punkt 4.5).

Szczególna populacja: działania niepożądane u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt e).

d) *Dzieci i młodzież*

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego też dzieci i młodzież w wieku poniżej 12 lat powinny stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny. Brak wystarczających danych, aby zalecać schemat dawkowania dla klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów poniżej 18 roku życia.

U dzieci należy się spodziewać, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

e) *Inne specjalne grupy pacjentów*

Pacjenci z obniżoną odpornością

U pacjentów z AIDS oraz u innych pacjentów z obniżoną odpornością leczonych z powodu zakażeń mykobakteryjnych większymi dawkami klarytromycyny przez dłuższe okresy czasu, często trudno było rozróżnić działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem klarytromycyny od tych wywołanych objawami zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus, HIV*) lub inną współistniejącą chorobą.

U dorosłych pacjentów otrzymujących dawki dobowe 1000 mg i 2000 mg klarytromycyny, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu, wzrost aktywności transaminazy kwasu szczawio-octowego (ang. *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, SGOT*) i transaminazy kwasu pirogronowego w surowicy (ang. *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase, SGPT*). Ponadto, rzadko występowała duszność, bezsenność i suchość w ustach. Częstość występowania była porównywalna u pacjentów otrzymujących 1000 mg i 2000 mg, ale u pacjentów otrzymujących dobową dawkę klarytromycyny 4000 mg, działania niepożądane występowały około 3 do 4 razy częściej.

U tych pacjentów z obniżoną odpornością, ocena badań laboratoryjnych dla określonych testów odbywała się na podstawie analizy tych wartości poza znacznie zaburzonym poziomem (tj. ekstremalnie wysoka lub niska granica). Na podstawie tych kryteriów, u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg lub 2000 mg klarytromycyny na dobę wystąpiła znacznie zwiększona aktywność SGOT i SGPT, oraz nietypowo niska liczba białych krwinek i płytek krwi. U niższego odsetka pacjentów w tych dwóch grupach dawkowania również wystąpiło zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Nieznacznie częstsze występowanie nietypowych wartości wszystkich parametrów, oprócz białych krwinek, odnotowano u pacjentów otrzymujących 4000 mg na dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia:

Jak donoszą raporty, zażycie dużej dawki klarytromycyny może doprowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Objawy przedawkowania w dużym stopniu mogą pokrywać się z profilem reakcji niepożądanych. Opisano pacjenta z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny. Obserwowano zmiany w stanie psychicznym, zachowania paranoidalne, hipokaliemię i hipoksemię.

Leczenie zatrucia:

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie klarytromycyny. Hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć poprzez natychmiastowe usunięcie niewchłoniętego leku i zastosowanie ogólnego postępowania objawowego. Podobnie, jak

w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, nie przewiduje się, aby hemodializa ani dializa otrzewnowa wpływały znacząco na stężenie klarytromycyny w surowicy. W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, np. wstrząs anafilaktyczny. Po pojawieniu się pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie klarytromycyną i niezwłocznie wprowadzić odpowiednie postępowanie.

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 makrolidów. Przejawia działanie przeciwbakteryjne poprzez wybiórcze wiązanie się z podjednostką 50s rybosomów wrażliwych drobnoustrojów zapobiegając przemieszczaniu się aktywowanych aminokwasów. Hamuje to wewnątrzkomórkową syntezę białka w komórkach wrażliwych bakterii. Klarytromycyna wykazuje doskonałe działanie *in vitro* na standardowe szczepy izolatów klinicznych. Silnie działa na szeroki zakres drobnoustrojów zarówno tlenowych jak i beztlenowych Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Minimalne stężenia hamujące (MIC, ang. *Minimal Inhibitory Concentrations*) klarytromycyny są na ogół dwukrotnie niższe niż MIC erytromycyny.

Metabolit klarytromycyny 14-hidroksy, produkt metabolizmu związku macierzystego również ma działanie przeciwbakteryjne. Jego działanie jest słabsze niż związku macierzystego w stosunku do większości bakterii, w tym *Mycobacterium spp.* Wyjątkiem są bakterie *Haemophilus influenzae*, w przypadku których metabolit klarytromycyny 14-hidroksy działa dwa razy silniej niż związek macierzysty.

Klarytromycyna również działa bakteriobójczo na wiele szczepów bakterii.

Stężenia graniczne

Zgodnie z wytycznymi EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości) zdefiniowano następujące stężenia graniczne dla klarytromycyny:

Stężenia graniczne (MIC, mg/l)		
Mikroorganizmy	Wrażliwe (\leq)	Oporne ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (A, B, C, G)	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
Grupy <i>Viridans streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l ¹	0,5 mg/l

¹Stężenia graniczne są oparte na epidemiologicznych wartościach odcięcia, które odróżniają wyizolowane populacje typu dzikiego od tych z obniżonymi cechami odporności.

„IE” oznacza, że nie ma wystarczających dowodów na to, że rozważany gatunek podatny jest na leczenie klarytromycyną.

Wrażliwość

Występowanie oporności na wybrane szczepy może wykazywać różnice w zależności od położenia geograficznego i czasu i w związku z tym pożądana jest znajomość lokalnych informacji dotyczących oporności, w szczególności podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje te zapewniają jedynie odpowiednie wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa, czy drobnoustroje będą wrażliwe na klarytromycynę, czy też nie. Dla stosownych przypadków, informacje dotyczące zakresu nabytej oporności na konkretne drobnoustroje w Europie zostały przedstawione w nawiasach.

Klarytromycyna zazwyczaj działa na następujące organizmy *in vitro*:

Bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę), *Streptococcus pyogenes*¹ (paciorkowce beta-hemolizujące grupy A), paciorkowce alfa-hemolizujące (grupa *viridans*), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Bakterie Gram-ujemne: *Haemophilus influenzae*[§]; *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*[°], *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*[°], *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*².

Mykoplazma: *Mycoplasma pneumoniae*[°], *Ureaplasma urealyticum*.

Inne organizmy: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*[°], *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*[°], *Mycobacterium chelonae*[°], *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intrazellulare*[°], *Chlamydia pneumoniae*[°].

Beztlenowce: *Bacteroides fragilis* **wrażliwe na makrolidy**; *Clostridium perfringens*, z rodzaju *Peptococcus*, z rodzaju *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*.

Klarytromycyna również działa bakteriobójczo na kilka szczepów bakterii. Obejmują one: *Haemophilus influenzae*[§]; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* oraz *Campylobacter spp.*

Gatunki, u których może występować nabyta oporność mogą stanowić problem
Drobnoustroje tlenowe gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* (oporne na metycylinę)⁺

Organizmy z natury odporne

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* oraz *Pseudomonas aeruginosa*

W momencie publikacji tabeli nie było dostępnych aktualnych danych. Podstawowa literatura, typowa literatura naukowa i zalecenia terapeutyczne zakładają wrażliwość.

[§] Naturalna wrażliwość większości izolatów wykazuje pośrednią oporność.

⁺ Co najmniej jeden region wykazuje współczynnik oporności powyżej 50%.

¹ Współczynniki oporności w niektórych badaniach wynoszą $\geq 10\%$.

² Współczynnik oporności u wcześniej leczonych pacjentów wynosi $\geq 10\%$.

Inne informacje

Wrażliwość i oporność *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus spp.* na klarytromycynę można przewidzieć na podstawie badania erytromycyny.

Mechanizmy nabytej oporności na antybiotyki makrolidowe to: wpływ substancji czynnej przy pomocy mechanizmu aktywnej pompy, wywołane lub naturalne wytwarzanie enzymu metylazy, który modyfikuje miejsce docelowe rybosomu, hydroliza makrolidów przez esterazy, mutacje chromosomowe, które zmieniają białko podjednostki 50s rybosomu. Dlatego też może wystąpić oporność krzyżowa pomiędzy klarytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi oraz klindamycyną i linkomycyną. Gronkowce oporne na metycylinę i oksacylinę (ang. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*) oraz oporne na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* są oporne na wszystkie obecnie dostępne

antybiotyki beta-laktamowe i makrolidowe, takie jak klarytromycyna. Większość dostępnych doświadczeń z kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych wskazuje, że produkt leczniczy Klabax 500 mg stosowany dwa razy na dobę w połączeniu z innym antybiotykiem, np. amoksyycyliną lub metronidazolem oraz np. omeprazolem (podawanych w zatwierdzonych dawkach) przez 7 dni osiąga współczynnik eradykacji *H. pylori* >80% u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Tak jak się spodziewano, znacząco niższe współczynniki eradykacji obserwowano u pacjentów z izolatami *H. pylori* opornymi na metronidazol przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego też wybierając odpowiedni schemat leczenia w kierunku eradykacji *H. pylori* należy brać pod uwagę lokalne informacje dotyczące występowania oporności oraz lokalne wytyczne terapeutyczne. Ponadto, u pacjentów z uporczywym zakażeniem, ustalając nowy schemat ponownego leczenia należy brać pod uwagę potencjalne ryzyko rozwoju wtórnej oporności (u pacjentów z podstawowymi wrażliwymi szczepami).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Klarytromycyna jest szybko i dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Aktywny mikrobiologicznie metabolit, 14-hydroksy-klarytromycyna, powstaje wskutek efektu pierwszego przejścia. Klarytromycyna może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie ma wpływu na dostępność biologiczną. Pokarm nieznacznie opóźnia wchłanianie klarytromycyny oraz tworzenie się metabolitu 14-hydroksy. Farmakokinetyka klarytromycyny nie jest liniowa; aczkolwiek stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 2 dni dawkowania. Głównym metabolitem występującym w moczu jest 14-hydroksyklarytromycyna, stanowiąca 10-15% dawki. Większość pozostałej części dawki jest wydalana z kałem, głównie za pośrednictwem żółci. W kale występuje 5-10% leku macierzystego.

Klarytromycyna w niektórych tkankach osiąga stężenia, które są wielokrotnie wyższe niż stężenia we krwi krążącej. Zwiększone stężenia odnotowano zarówno w migdałkach, jak i w mięszu płuc. Klarytromycyna przenika również do płynu w uchu środkowym w stężeniach przewyższających stężenia w surowicy. W zakresie stężeń terapeutycznych klarytromycyna wiąże się z białkami osocza w 80%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD₅₀ dla klarytromycyny w postaci zawiesiny po podaniu 3-dniowym myszom wynosiła 1290 mg/kg mc. u samców i 1230 mg/kg mc. u samic. Wartość LD₅₀ przy podawaniu 3-dniowym szczurom wynosiła 1330 mg/kg mc. u samców i 1270 mg/kg mc. u samic. Dla porównania, LD₅₀ po doustnym podaniu klarytromycyny wynosi około 2700 mg/kg mc. u dorosłych myszy i około 3000 mg/kg mc. u dorosłych szczurów. Wyniki są zgodne z innymi antybiotykami z grupy penicylin, cefalosporyn i makrolidów, przy czym LD₅₀ jest na ogół niższa u młodych zwierząt niż u dorosłych osobników.

Zarówno u myszy, jak i u szczurów nastąpiło zmniejszenie masy ciała lub zahamowanie przyrostu masy ciała, odruch ssania i spontaniczne ruchy zostały osłabione w ciągu pierwszych kilku dni po podaniu leku. Sekcja martwych osobników wykazała ciemnoczerwone płuca u myszy i u około 25% szczurów; u szczurów, którym podawano dawkę 2197 mg/kg mc. lub większą klarytromycyny postaci zawiesiny również zanotowano obecność czerwono-czarnej substancji w jelitach, prawdopodobnie z powodu krwawienia. Uważa się, że śmierć tych zwierząt nastąpiła z powodu wyniszczenia wynikającego z osłabionego odruchu ssania oraz krwawienia z jelit.

Szczurom karmionym mlekiem matki (5-dniowym) przez 2 tygodnie podawano klarytromycynę w postaci zawiesiny w dawkach 0, 15, 55 i 200 mg/kg mc./dobę. U zwierząt z grupy przyjmującej 200 mg/kg mc./dobę stwierdzono mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszone stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu i zwiększoną średnią względną masę nerek, w porównaniu z grupą kontrolną. W badanej grupie zaobserwowano również minimalne lub łagodne wieloogniskowe zwyrodnienie wodniczki nabłonka wewnątrzwartrobowych przewodów żółciowych i zwiększone występowanie zmian zapalnych w nerkach. Dawka nie powodująca działania toksycznego w tym badaniu wynosiła 55 mg/kg mc./dobę.

Badanie toksyczności po podaniu doustnym przeprowadzano podając szczurom przed osiągnięciem dojrzałości płciowej klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny) przez 6 tygodni w dawce dobowej 0, 15, 50, i 150 mg/kg mc./dobę. Nie odnotowano zgonów, a jedynym zaobserwowanym objawem klinicznym było nadmierne wydzielanie śliny występujące na 1 do 2 godzin po podaniu leku u niektórych osobników przyjmujących najwyższą dawkę podczas ostatnich 3 tygodni leczenia. U szczurów z grupy otrzymującej 150 mg/kg mc. zanotowano zmniejszenie średniej masy ciała podczas pierwszych 3 tygodni, obniżenie średnich wartości stężenia albuminy w surowicy krwi oraz zwiększenie średniej względnej masy wątroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie odnotowano makro- ani mikroskopowych zmian histopatologicznych powiązanych z leczeniem. Dawka 150 mg/kg mc./dobę spowodowała niewielką toksyczność u leczonych szczurów, a dawka nie powodująca działania toksycznego wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

Młode psy rasy beagle, w wieku 3 tygodni, przez 4 tygodnie otrzymywały doustnie dawkę klarytromycyny wynoszącą 0, 30, 100, lub 300 mg/kg mc./dobę, po czym następował 4-tygodniowy okres przerwy. Nie odnotowano padnięć, ani żadnych zmian w ogólnym stanie zwierząt. Sekcja nie wykazała żadnych zmian. Badanie histologiczne z użyciem mikroskopu świetlnego wykazało złogi tłuszczu w hepatocytach leżących w środkowej części zrazika oraz nacieki komórkowe w obszarze wrotnym, a w grupie otrzymującej dawkę 300 mg/kg mc. zwiększenie liczby kropelek tłuszczu w komórkach wątroby w obserwacji pod mikroskopem elektronowym. Dawka toksyczna u młodych psów rasy beagle wynosiła ponad 300 mg/kg mc., a dawka nie powodująca działania toksycznego 100 mg/kg mc.

Wpływ na płodność, reprodukcję i teratogenność

Badania wpływu na płodność i reprodukcję wykazały, że dawka 150-160 mg/kg mc./dobę podawana samcom i samicom szczurów nie spowodowała działań niepożądanych na cykl rujowy, płodność, poród i żywotność potomstwa. Dwa badania teratogenności przeprowadzone na szczurach Wistar (*p.o.*) i Sprague-Dawley (*p.o.* i *i.v.*), jedno badanie na królikach w Nowej Zelandii i jedno badanie na makakach nie wykazały działania teratogennego klarytromycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 5 cps
Hydroksypropyloceluloza L
Kroskarmeloza sodowa
Kwas alginowy
Kopolimer (1: 1) kwasu metakrylowego i etylu akrylanu, dyspersja 30%
Makrogol 1500
Talk
Karbomer (Carbopol 974 P)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sacharoza
Aspartam (E951)
Guma ksantan
Sodu cytrynian
Sodu benzoosan (E211)
Tytanu dwutlenek (E171)
Aromat mięty pieprzowej 517
Aromat tutti frutti 051 880 AP 0551
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata (granulat)

14 dni (przygotowana zawiesina)

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Granulat: nie ma szczególnych zaleceń.

Przygotowana zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Prawie przezroczysta butelka HDPE z białym, nieprzezroczystym wieczkiem posiadającym zabezpieczenie przed dziećmi, z uszczelką zasysającą.

lub

prawie przezroczysta butelka HDPE z zaznaczonym pierścieniem służącym do wypełnienia odpowiednią objętością z białym, nieprzezroczystym wieczkiem posiadającym zabezpieczenie przed dziećmi, z uszczelką zasysającą.

Prawie przezroczysta pipeta PP/HDPE służąca do dozowania, z oznacznikami dla wagi i objętości wypełnienia z wieczkiem LDPE ze złączką.

Przezroczysta polistyrenowa łyżeczka z podziałką z oznacznikami wypełnienia dla 2,5 ml i 5,0 ml.

Wielkość opakowania: 50, 60, 70, 100 lub 140 ml. Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie do stosowania:

Do butelki z granulem należy dodać wymaganą objętość wody i następnie wstrząsnąć.

Klabax, 125 mg/5 ml: stężenie klarytromycyny w przygotowanej zawieszynie wynosi 125 mg na 5 ml.

Klabax, 250 mg/5 ml: stężenie klarytromycyny w przygotowanej zawieszynie wynosi 250 mg na 5 ml.

W tabeli poniżej objętość wody wymagana przy każdym rodzaju opakowania:

Opakowanie	Objętość wody, którą należy dodać
Butelka 60 ml	34 ml
Butelka 100 ml	55 ml

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11

02 – 954 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Klabax, 125 mg/5 ml: pozwolenie nr 12405

Klabax, 250 mg/5 ml: pozwolenie nr 12404

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2006 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.02.2017

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

27.05.2022