

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

KLACID 500 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík.

1 filmom obalená tableta obsahuje 6,1 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žlté oválne filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

KLACID je indikovaný na liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na klaritromycín.

K týmto infekciám patria:

- infekcie dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia),
- infekcie horných dýchacích ciest (napr. faryngitída, sínusitída),
- infekcie kože a mäkkých tkanív (napr. folikulitída, celulitída, eryzipel),
- diseminované alebo lokalizované mykobakteriálne infekcie vyvolané *Mycobacterium avium* alebo *Mycobacterium intracellulare*,
- lokalizované infekcie vyvolané *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* alebo *Mycobacterium kansasii*,
- prevencia diseminovanej infekcie vyvolanej *Mycobacterium avium complex (MAC)* u pacientov s infekciou HIV s počtom lymfocytov  $CD4 \leq 100/\mu l$ ,
- eradikácia *Helicobacter pylori* v kombinácii s látkami potláčajúcimi aciditu s následným znížením recidívy duodenálneho vredu (pozri časť 4.2),
- liečba odontogénnych infekcií.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre správne používanie antibakteriálnych liečiv.

KLACID je indikovaný na liečbu dospelých a detí starších ako 12 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka klaritromycínu pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov je 250 mg 2-krát denne. Pri ťažších infekciách sa môže dávka zvýšiť na 500 mg 2-krát denne. Zvyčajná dĺžka liečby je 5 až 14 dní, okrem pneumónie získanej v komunite a sínusitídy, ktoré vyžadujú 6 až 14-dňovú liečbu.

Keďže tablety KLACIDU s obsahom 250 mg klaritromycínu nie sú dostupné, v prípade potreby sa má použiť iný vhodný liek vo vhodnej liekovej forme.

#### *Dávkovanie u pacientov s mykobakteriálnymi infekciami*

Odporúčaná dávka u dospelých s mykobakteriálnymi infekciami je 500 mg 2-krát denne.

Liečba diseminovaných infekcií vyvolaných *Mycobacterium avium complex* musí u pacientov s AIDS trvať tak dlho, kým sa neprejaví klinický a mikrobiologický prínos liečby. Klaritromycín sa má podávať v kombinácii s ďalšími antimykobakteriálnymi liečivami.

Dĺžka liečby iných netuberkulózných mykobakteriálnych infekcií závisí od rozhodnutia lekára.

#### *Profylaktická liečba pri infekciách vyvolaných Mycobacterium avium complex*

Odporúčaná dávka klaritromycínu pre dospelých je 500 mg 2-krát denne.

#### *Liečba odontogénnych infekcií*

Odporúčaná dávka na liečbu odontogénnych infekcií je 250 mg klaritromycínu 2-krát denne počas 5 dní. Keďže tablety KLACIDU s obsahom 250 mg klaritromycínu nie sú dostupné, v prípade potreby sa má použiť iná lieková forma KLACIDU (napr. perorálna suspenzia).

U pacientov s peptickým vredom spôsobeným infekciou *H. pylori* sa môže klaritromycín podávať v dávke 500 mg dvakrát denne v kombinácii s ďalšou vhodnou antimikrobiálnou liečbou a inhibítorom protónovej pumpy 7 až 14 dní v súlade s odporúčaniami národných alebo medzinárodných smerníc na eradikáciu *H. pylori*.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 0,5 ml/s) je potrebné dávku klaritromycínu znížiť na polovicu, t. j. 250 mg 1-krát denne alebo pri ťažších infekciách 250 mg 2-krát denne. U týchto pacientov nemá liečba presiahnuť 14 dní. Keďže tablety KLACIDU s obsahom 250 mg klaritromycínu nie sú dostupné, v prípade potreby sa má použiť iný vhodný liek vo vhodnej liekovej forme.

#### *Pediatrická populácia*

##### *Deti staršie ako 12 rokov*

Dávkovanie ako u dospelých.

##### *Deti mladšie ako 12 rokov*

U detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov sa uskutočnili klinické skúšania s použitím perorálnej suspenzie klaritromycínu. Preto sa má u detí mladších ako 12 rokov použiť klaritromycín vo forme perorálnej suspenzie (granulátu na perorálnu suspenziu).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na klaritromycín, iné makrolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie klaritromycínu a ktoréhokoľvek z nasledujúcich liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid, terfenadín, pretože môže viesť k predĺženiu QT intervalu a srdcovým arytmiám, vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

Súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom je kontraindikované, pretože môže viesť k ergotamínovej toxicite (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s anamnézou predĺženého QT intervalu (vrodeného alebo získaného) alebo ventrikulárnej srdcovej arytmie, vrátane *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s poruchou elektrolytov (hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou pre riziko predĺženia QT intervalu).

Klaritromycín sa nesmie podávať súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statíny), ktoré sa v značnej miere metabolizujú CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín), z dôvodu zvýšeného rizika myopatie, vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú závažné zlyhávanie pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek.

Rovnako, ako v prípade iných silných inhibítorov CYP3A4, sa klaritromycín nesmie používať u pacientov, ktorí súbežne užívajú kolchicín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Lekár nemá predpisovať klaritromycín gravidným ženám bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizika, najmä počas prvých troch mesiacov gravidity (pozri časť 4.6).

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí venovať pri podávaní tohto antibiotika zvýšená pozornosť. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Počas užívania klaritromycínu boli hlásené prípady poruchy funkcie pečene, vrátane zvýšenia hodnôt hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnej a/alebo cholestatickej hepatitídy so žltackou alebo bez nej. Táto hepatálna dysfunkcia môže byť závažná a je zvyčajne reverzibilná.

Zaznamenali sa prípady fatálneho zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Je možné, že niektorí z týchto pacientov mali už predtým existujúce ochorenie pečene alebo užívali iné hepatotoxické lieky. Pacientov treba upozorniť, aby ukončili liečbu a vyhľadali svojho lekára, ak sa u nich objavia prejavy a príznaky ochorenia pečene ako je anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo citlivosť brucha na dotyk.

Pseudomembranózna kolitída bola zaznamenaná takmer u všetkých antibakteriálnych látok, vrátane makrolidov, jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Hnačka, ktorej pôvodcom je *Clostridioides difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane klaritromycínu, jej závažnosť sa môže pohybovať v rozmedzí od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Liečba antibakteriálnymi látkami mení fyziologickú mikroflóru hrubého čreva, čo môže viesť k premnoženiu *C. difficile*. CDAD treba zvážiť u všetkých pacientov, u ktorých sa po podávaní antibiotík vyskytne hnačka. Dôkladná anamnéza je nevyhnutná, nakoľko výskyt CDAD bol hlásený aj viac ako dva mesiace po ukončení užívania antibakteriálnych látok. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť ukončenie liečby klaritromycínom bez ohľadu na jeho indikáciu. Je potrebné vykonať mikrobiologické testy a začať vhodnú liečbu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu liekov inhibujúcich peristaltiku.

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a kolchicínu sa po uvedení lieku na trh zaznamenali hlásenia toxicity kolchicínu a to najmä u starších pacientov. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s renálnou insuficienciou. U viacerých z týchto pacientov boli hlásené aj prípady úmrtí (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a kolchicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolobenzodiazepínov, ako je triazolam a intravenózne podávaný midazolam, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a iných ototoxických liečiv, predovšetkým aminoglykozidov, je potrebná opatnosť. Počas liečby a po jej ukončení sa má sledovať funkcia sluchu a vestibulárneho aparátu.

#### Kardiovaskulárne udalosti

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane klaritromycínu sa pozorovalo predĺženie QT intervalu, čo je prejavom účinkov na repolarizáciu srdca, predstavujúcich riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.8).

Vzhľadom na zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a vzniku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*) je použitie klaritromycínu kontraindikované u pacientov užívajúcich ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín; u pacientov s hypokaliémiou a hypomagneziémiou; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatnosťou v nasledovných prípadoch:

- u pacientov s ischemickou chorobou srdca, závažnou srdcovou nedostatočnosťou, poruchami vodivého systému srdca alebo klinicky významnou bradykardiou
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky spojené s predĺžením QT intervalu okrem tých, ktoré sú kontraindikované (pozri časť 4.5)

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov v spojitosti s užívaním makrolidov priniesli rôzne výsledky. Niektoré pozorovacie štúdie však zistili zriedkavé krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality spojené s užívaním makrolidov, vrátane klaritromycínu. Pri predpisovaní klaritromycínu je potrebné zohľadnenie týchto zistení vyvážiť prínosmi liečby.

#### Pneumónia

Vzhľadom na vznikajúcu rezistenciu *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy je dôležité, aby sa pri predpisovaní klaritromycínu na liečbu pneumónie získanej v komunite najprv vykonali testy citlivosti. Na liečbu nozokomiálnej pneumónie sa má klaritromycín používať v kombinácii s ďalšími vhodnými antibiotikami.

#### Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív

Tieto infekcie najčastejšie spôsobujú *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, ktoré môžu byť rezistentné na makrolidy. Preto je potrebné vykonať testovanie citlivosti. V prípade, že sa nemôžu použiť betalaktámové antibiotiká (napr. pri alergii), môžu byť liekmi prvej voľby iné antibiotiká, ako napr. klindamycín. V súčasnosti sa predpokladá, že makrolidy zohrávajú rolu iba pri liečbe niektorých infekcií kože a mäkkých tkanív, ako sú infekcie spôsobené *Corynebacterium minutissimum*, akné vulgaris a eryzipel a v prípadoch, keď nie je možné použiť penicilín.

V prípade závažných akútnych reakcií z precitlivenosti, ako sú anafylaxia, závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) [napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a lieková vyrážka s eozinofíliou a so systémovými symptómami (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)], sa má liečba klaritromycínom okamžite ukončiť a bezodkladne začať s vhodnou liečbou.

Pacienti, ktorým sa súbežne podávajú lieky, ktoré indukujú enzým CYP3A4, majú klaritromycín užívať s opatnosťou (pozri časť 4.5).

#### Inhibítory HMG-CoA reduktázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebná opatnosť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a statíny bola hlásená rabdomyolýza. Pacienti majú byť sledovaní vzhľadom na prejavy a príznaky myopatie. V prípadoch, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zväžiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín) (pozri časť 4.5).

#### Perorálne antidiabetiká/inzulín

Súbežné užívanie klaritromycínu a perorálnych antidiabetík (ako napr. deriváty sulfonylmočoviny) a/alebo inzulínu môže spôsobiť významnú hypoglykémiu. Odporúča sa dôkladné sledovanie hladiny glukózy (pozri časť 4.5).

#### Perorálne antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s warfarínom existuje riziko závažného krvácania a významného zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) a protrombínového času (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií sa majú pravidelne sledovať hodnoty INR a protrombínového času.

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s priamymi perorálnymi antikoagulanciami, ako sú dabigatran, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, sa vyžaduje opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.5).

Liečba infekcie spôsobenej *H. pylori* akýmkoľvek antimikrobiálnymi liečivami, ako je napr. klaritromycín, môže spôsobiť vývin mikroorganizmov rezistentných na liečivo.

Dlhodobé užívanie klaritromycínu môže, rovnako ako u iných antibiotík, viesť ku kolonizácii zvýšeným množstvom rezistentných baktérií a húb. Pri výskyte superinfekcie je potrebné začať s vhodnou liečbou.

Je potrebné venovať pozornosť možnosti skríženej rezistencie medzi klaritromycínom a inými makrolidmi a tiež linkomycínom a klindamycínom.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

**Súbežné užívanie nasledovných liečiv je prísne kontraindikované z dôvodu možnosti výskytu závažných liekových interakcií:**

#### Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín

U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s cisapridom sa zaznamenali zvýšené hladiny cisapridu. To môže viesť k predĺženiu QT intervalu a srdcovým arytmiám vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes*. Podobné účinky sa pozorovali u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s pimozidom (pozri časť 4.3).

Zaznamenalo sa, že makrolidy ovplyvňujú metabolizmus terfenadínu, dôsledkom čoho sú zvýšené hladiny terfenadínu, ktoré boli v ojedinelých prípadoch spájané so vznikom srdcových arytmií ako je predĺženie QT intervalu, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a *torsades de pointes* (pozri časť 4.3). V jednej štúdií so 14 zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie klaritromycínu s terfenadínom k dvoj- až trojnásobnému nárastu sérovej hladiny kyslého metabolitu terfenadínu a k predĺženiu QT intervalu, čo nevedlo k žiadnemu klinicky zistiteľnému účinku. Podobné účinky sa pozorovali pri súbežnom podávaní astemizolu s inými makrolidmi.

#### Ergotamín/dihydroergotamín

Hlásenia po uvedení lieku na trh naznačujú, že súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom súvisí s akútnou ergotovou toxicitou charakterizovanou vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív vrátane centrálného nervového systému. Súbežné podávanie klaritromycínu a týchto liečiv je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Midazolam perorálne

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa po perorálnom podaní midazololu AUC midazolamu zvýšila 7-násobne. Súbežné podávanie midazolamu perorálne a klaritromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Lomitapid

Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované pre možné výrazné zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.3).

### Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože tieto statíny sa v značnej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a súbežná liečba s klaritromycínom zvyšuje ich plazmatickú koncentráciu, čo zvyšuje riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s týmito statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy. Ak je liečba klaritromycínom nevyhnutná, musí sa počas nej prerušiť liečba lovastatínom alebo simvastatínom.

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi je potrebná opatrnosť. V prípadoch, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zväžiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky myopatie.

### **Vplyv iných liekov na klaritromycín**

Liečivá, ktoré sú induktory CYP3A (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu indukovať metabolizmus klaritromycínu. To môže viesť k subterapeutickým hladinám klaritromycínu, a tým k zníženej účinnosti. Navyše môže byť potrebné sledovať plazmatické hladiny induktora CYP3A, ktoré môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A klaritromycínom (pozri tiež Súhrn charakteristických vlastností podávaného inhibítora CYP3A4). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu spôsobilo zvýšenie sérovej hladiny rifabutínu a zníženie sérovej hladiny klaritromycínu a následne zvýšené riziko vzniku uveitídy.

O nasledujúcich liečivách je známe alebo sa predpokladá, že ovplyvňujú koncentrácie cirkulujúceho klaritromycínu. Môže byť potrebná úprava dávkovania klaritromycínu alebo zváženie alternatívnej liečby.

### Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín

Silné induktory metabolického systému cytochrómu P450 ako efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín môžu urýchľovať metabolizmus klaritromycínu, a tak znižovať plazmatické koncentrácie klaritromycínu, pri súčasnom zvyšovaní koncentrácií 14-hydroxyklaritromycínu, metabolitu, ktorý je tiež mikrobiologicky účinný. Keďže mikrobiologické účinky klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu na rôzne baktérie sú odlišné, zamýšľaný terapeutický účinok môže byť počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmov oslabený.

### Etravirín

Etravirín znižuje expozíciu klaritromycínom, avšak koncentrácia účinného metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu, sa zvyšuje. Keďže 14-hydroxyklaritromycín znižuje účinok proti *Mycobacterium avium complex* (MAC), celkový účinok proti tomuto patogénu sa môže zmeniť. Pri liečbe MAC je preto potrebné zvážiť alternatívnu liečbu.

### Flukonazol

Súbežné podávanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a klaritromycínu v dávke 500 mg dvakrát denne 21 zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu priemerných minimálnych koncentrácií klaritromycínu v rovnovážnom stave ( $C_{min}$ ) o 33 % a plochy pod krivkou (AUC) o 18 %. Súbežné podávanie flukonazolu výrazne neovplyvnilo rovnovážne koncentrácie účinného metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu. Nie je potrebná úprava dávky klaritromycínu.

### Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že súbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých 8 hodín a 500 mg klaritromycínu každých 12 hodín viedlo k výraznej inhibícii metabolizmu klaritromycínu. Pri súbežnom podávaní ritonaviru sa  $C_{max}$  klaritromycínu zvýšila o 31 %,  $C_{min}$  o 182 % a AUC o 77 %. Zaznamenala sa takmer úplná inhibícia tvorby 14-hydroxyklaritromycínu. Vzhľadom na široký rozsah terapeutických

dávok klaritromycínu zníženie dávky u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť nasledujúca úprava dávkovania: u pacientov s klírensom kreatinínu 0,5 až 1 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 % a u pacientov s klírensom kreatinínu < 0,5 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

Podobná úprava dávkovania sa má zvážiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky s inými inhibítormi HIV proteázy vrátane atazanaviru a sakvinaviru (pozri časť „Obojsmerné liekové interakcie“ uvedenú nižšie).

## Vplyv klaritromycínu na iné lieky

### Interakcie založené na CYP3A

Súbežné podávanie klaritromycínu, o ktorom je známe, že inhibuje CYP3A, s liečivom metabolizovaným prevažne prostredníctvom CYP3A, sa môže spájať so zvýšením koncentrácie liečiva, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť liečebné ako aj nežiaduce účinky súbežne podávaného liečiva.

Použitie klaritromycínu je kontraindikované u pacientov užívajúcich substráty enzýmu CYP3A astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín kvôli riziku vzniku predĺženia QT intervalu a srdcových arytmií vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a torsades de pointes (pozri časti 4.3 a 4.4).

Použitie klaritromycínu je tiež kontraindikované s námeľovými alkaloidmi, perorálnym midazolamom, inhibítormi HMG CoA reductázy metabolizovanými hlavne enzýmom CYP3A4 (napr. lovastatínom a simvastatínom), kolchicínom, tikagrelorom, ivabradínom a ranolazínom (pozri časť 4.3).

Klaritromycín sa má používať s opatrnosťou ak sa súbežne podáva s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín sa môže zvážiť úprava dávkovania a ak je to možné, treba u týchto pacientov sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A.

Liečivá alebo skupiny liečiv, o ktorých je známe alebo sa predpokladá, že sú metabolizované rovnakým izoenzýmom CYP3A zahŕňajú (ale tento zoznam nie je úplný) alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, disopyramid, ibrutinib, lomitapid, metylprednizolón, midazolam (intravenózne), omeprazol, perorálne antikoaguliá (napríklad warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napríklad kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín.

Podobný mechanizmus interakcií, na ktorom sa zúčastňujú iné izoenzýmy systému cytochrómu P450, sa uplatňuje u fenytoínu, teofylínu a valproátu.

### Antiarytmiká

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a chinidínu alebo dizopyramidu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady *torsades de pointes*. Počas súbežného podávania klaritromycínu s týmito liečivami sa má sledovať EKG kvôli predĺženiu QT intervalu. Počas liečby klaritromycínom sa majú sledovať sérové koncentrácie chinidínu a dizopyramidu.

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a dizopyramidu sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady hypoglykémie. Preto sa počas súbežného užívania klaritromycínu a dizopyramidu má sledovať hladina glukózy v krvi.

### Hydroxychlorochín a chlorochín

V prípade pacientov dostávajúcich tieto lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, sa má klaritromycín používať s opatrnosťou z dôvodu potenciálu vyvolania srdcovej arytmie a závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí.

### Kortikosteroidy

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu so systémovými a inhalačnými kortikosteroidmi, ktoré sú primárne metabolizované enzýmom CYP3A, sa vyžaduje opatnosť z dôvodu potenciálneho zvýšenia systémovej expozície kortikosteroidom. V prípade súbežného používania je nutné pacientov dôkladne sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov.

### Perorálne antidiabetiká/inzulín

Pri užívaní niektorých antidiabetík ako nateglinid a repaglinid môže dôjsť k inhibícii enzýmu CYP3A klaritromycínom, čo môže pri ich súbežnom užívaní spôsobiť hypoglykémiu. Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy.

### Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants - DOACs)

DOACs dabigatran a edoxabán sú substráty pre efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp). Rivaroxabán a apixabán sú metabolizované enzýmom CYP3A4 a tiež sú substrátmi pre P-gp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s týmito liečivami sa vyžaduje opatnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

### Omeprazol

Zdravým dospelým jedincom bol podávaný klaritromycín (500 mg každých 8 hodín) v kombinácii s omeprazolom (40 mg denne). Pri súbežnom podávaní klaritromycínu boli plazmatické koncentrácie omeprazolu v rovnovážnom stave zvýšené ( $C_{max}$  sa zvýšila o 30 %,  $AUC_{0-24}$  o 89 % a  $t_{1/2}$  o 34 %). Priemerná hodnota pH v žalúdku počas 24 hodín bola 5,2 pri podávaní samotného omeprazolu a 5,7 pri súbežnom podávaní omeprazolu s klaritromycínom.

### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy sa prinajmenšom čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. CYP3A môže byť súbežným podávaním klaritromycínu inhibovaný. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne vedie k zvýšenej expozícii inhibítorom fosfodiesterázy. Pri súbežnom podávaní s klaritromycínom treba zvážiť zníženie dávok sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

### Teofylín, karbamazepín

Výsledky klinických štúdií preukázali mierne, ale štatisticky významné ( $p \leq 0,05$ ) zvýšenie cirkulujúcich hladín teofylínu alebo karbamazepínu, ak sa každé z týchto liečiv podávalo súbežne s klaritromycínom. Môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

### Tolterodín

Tolterodín sa prednostne metabolizuje prostredníctvom izoformy 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6). V podskupine populácie, ktorej chýba CYP2D6, sa však zistila metabolická cesta sprostredkovaná CYP3A. V tejto podskupine populácie vedie inhibícia CYP3A k významne vyšším koncentráciám tolterodínu v sére. U pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, môže byť v prítomnosti inhibítorov CYP3A, akým je klaritromycín, potrebné zníženie dávky tolterodínu.

### Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa zvýšila hodnota AUC midazolamu 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu. Pri súbežnom intravenóznom podávaní midazolamu s klaritromycínom je potrebné pacienta starostlivo sledovať, aby bolo možné upraviť dávkovanie. Po absorpcii perorálne podaného midazolamu v sliznici ústnej dutiny sa vyhne pre-systémovej eliminácii liečiva, a preto dôjde s väčšou pravdepodobnosťou k podobným interakciám ako po intravenóznom podaní midazolamu v porovnaní s jeho perorálnym podaním. Rovnaké opatrenia platia aj pre iné benzodiazepíny, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, vrátane triazolamu a alprazolamu. Pri benzodiazepínoch, ktorých eliminácia nezávisí od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakcia s klaritromycínom nepravdepodobná.

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolamu po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady liekových interakcií a účinkov na centrálny nervový systém (CNS) (napr. somnolencia a zmätenosť). Odporúča sa sledovanie pacienta kvôli zosilneným farmakologickým účinkom na CNS.



## **Iné liekové interakcie**

### Aminoglykozidy

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s inými ototoxickými liekmi, najmä aminoglykozidmi, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

### Kolchicín

Kolchicín je substrátom pre CYP3A aj pre efluxný transportér glykoproteín-P (Pgp). Klaritromycín a iné makrolidy sú známe inhibítory CYP3A a Pgp. Ak sa klaritromycín a kolchicín podávajú súbežne, inhibícia Pgp a/alebo CYP3A klaritromycínom môže viesť k zvýšenej expozícii kolchicínu. Súbežné podávanie klaritromycínu a kolchicínu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Digoxín

Predpokladá sa, že digoxín je substrát efluxného transportéra, P-glykoproteín (Pgp). Je známe, že klaritromycín inhibuje Pgp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a digoxínu môže inhibícia Pgp klaritromycínom viesť k zvýšenej expozícii digoxínom. U pacientov súbežne liečených klaritromycínom a digoxínom boli zvýšené koncentrácie digoxínu v sére hlásené aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. U niektorých pacientov sa objavili klinické príznaky zodpovedajúce toxicite digoxínu, vrátane potenciálne fatálnych arytmií. U pacientov súbežne liečených digoxínom a klaritromycínom je potrebné starostlivo sledovať koncentrácie digoxínu v sére.

### Zidovudín

Súbežné perorálne podávanie tabliet klaritromycínu a zidovudínu dospelým pacientom s HIV infekciou môže spôsobiť zníženie koncentrácie zidovudínu v rovnovážnom stave. Keďže klaritromycín zrejme ovplyvňuje absorpciu súčasne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá do značnej miery vyhnúť striedavým rozvrhnutím dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby sa medzi jednotlivými dávkami dodržal 4-hodinový časový odstup. Táto interakcia sa zrejme nevyskytuje u pediatrických pacientov infikovaných HIV, ktorí užívajú suspenziu klaritromycínu súčasne so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Táto interakcia je nepravdepodobná v prípade, keď sa klaritromycín podáva formou intravenózneho infúzie.

### Fenytoín a valproát

Vyskytli sa spontánne alebo publikované hlásenia interakcií inhibítorov CYP3A, vrátane klaritromycínu, s liečivami, u ktorých sa nepredpokladá metabolizmus prostredníctvom CYP3A (napr. fenytoín a valproát). Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne s klaritromycínom, odporúča sa stanovenie ich sérových hladín. Zaznamenali sa zvýšené sérové koncentrácie.

## **Obojsmerné liekové interakcie**

### Atazanavir

Klaritromycín a atazanavir sú substráty a inhibítory CYP3A a bola dokázaná obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínom a 70% zníženiu expozície 14-hydroxyklaritromycínom s 28% zvýšením AUC atazanaviru. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávok. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 0,5 až 1 ml/s) sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu < 0,5 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 % a použiť vhodná lieková forma klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 000 mg denne sa nemajú podávať s inhibítormi proteázy.

### Blokátory kalciového kanála

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a blokátorov kalciového kanála metabolizovaných CYP3A4 (napr. verapamilu, amlodipínu, diltiazemu) sa z dôvodu rizika hypotenzie odporúča opatrnosť. Plazmatické koncentrácie klaritromycínu, ako aj blokátorov kalciového kanála, sa môžu v dôsledku interakcie zvýšiť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a verapamil sa pozorovala hypotenzia, bradyarytmie a laktátová acidóza.

### Itrakonazol

Klaritromycín a itrakonazol sú substráty a inhibítory CYP3A, čo vedie k obojsmernej liekovej interakcii. Klaritromycín môže zvyšovať plazmatické koncentrácie itrakonazolu, kým itrakonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie klaritromycínu. Pacientov, ktorí súbežne užívajú itrakonazol a klaritromycín, treba pozorne sledovať kvôli prejavom alebo príznakom zvýšeného alebo predĺženého farmakologického účinku.

### Sakvinavir

Klaritromycín a sakvinavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg 2-krát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly, 1 200 mg 3-krát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty  $C_{max}$  sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako hodnoty sakvinaviru podávaného samostatne. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako hodnoty klaritromycínu podávaného samostatne. Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne obmedzenú dobu a v dávkach/liekových formách sledovaných v štúdiách, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií s mäkkými želatínovými kapsulami sakvinaviru nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri použití tvrdých želatínových kapsúl sakvinaviru. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavirom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri kombinovanej liečbe sakvinavir/ritonavir. Pri súbežnom podávaní sakvinaviru a ritonaviru treba zvážiť možné účinky ritonaviru na klaritromycín.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Bezpečnosť užívania klaritromycínu počas gravidity nebola stanovená. Na základe rôznych výsledkov zo skúšaní na zvieratách a skúseností u ľudí nemožno vylúčiť možné nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj. Niektoré observačné štúdie hodnotiace expozíciu klaritromycínu počas prvého a druhého trimestra hlásili zvýšené riziko spontánneho potratu v porovnaní s neužívaním antibiotík alebo užívaním iných antibiotík v rovnakom období. Dostupné epidemiologické štúdie o riziku závažných vrodených malformácií pri užívaní makrolidov vrátane klaritromycínu počas tehotenstva poskytujú protichodné výsledky. Preto sa užívanie klaritromycínu počas gravidity bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizík neodporúča.

### Dojčenie

Bezpečnosť klaritromycínu počas laktácie nebola stanovená. Klaritromycín sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka u ľudí. Odhaduje sa, že výhradne dojčené dieťa dostane asi 1,7 % dávky klaritromycínu vypočítanej podľa telesnej hmotnosti matky.

### Fertilita

Štúdie fertility na potkanoch nepreukázali škodlivé účinky (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Údaje o účinkoch klaritromycínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie sú k dispozícii. Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov je potrebné vziať do úvahy možnosť výskytu závratov, vertiga, zmätenosti a dezorientácie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### **a. Súhrn bezpečnostného profilu**

Najčastejšie a najbežnejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou klaritromycínom u dospelých a pediatrických pacientov sú bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, vracanie a porucha vnímania chuti. Tieto nežiaduce reakcie sú zvyčajne mierne a zodpovedajú známemu bezpečnostnému profilu makrolidových antibiotík (pozri časť 4.8, odsek b).

Počas klinických skúšaní sa medzi pacientmi s existujúcou mykobakteriálnou infekciou a pacientmi bez nej nezistil žiadny významný rozdiel vo výskyte uvedených gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

**b. Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií**

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie klaritromycínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním, granulátu na perorálnu suspenziu, prášku na injekčný roztok a tabliet s riadeným uvoľňovaním, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení na trh.

Reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s klaritromycínom prinajmenšom možný, sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti, ak závažnosť bolo možné zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			Celulitída <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritída <sup>2</sup> , infekcia <sup>3</sup> , vaginálna infekcia	Pseudomembránová kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, neutropénia <sup>4</sup> , trombocytémia <sup>3</sup> , eozinofília <sup>4</sup>	Agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia <sup>1</sup> , hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Nespavosť	Úzkosť, nervozita <sup>3</sup>	Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému		Porucha vnímania chuti, bolesť hlavy	Strata vedomia <sup>1</sup> , dyskinéza <sup>1</sup> , závrat, ospalosť <sup>6</sup> , tras	Kŕče, strata schopnosti vnímať chuť, porucha čuchu, strata čuchu, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, porucha sluchu, tinnitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zastavenie srdca <sup>1</sup> , atriálna fibrilácia <sup>1</sup> , predĺženie QT intervalu na EKG <sup>7</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitácie	Torsades de pointes <sup>7</sup> , ventrikulárna tachykardia <sup>7</sup> , fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Vazodilatácia <sup>1</sup>		Krvácanie <sup>8</sup>
Poruchy			Astma <sup>1</sup> , epistaxa <sup>2</sup> , pľúcna	

<b>dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			embólia <sup>1</sup>	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Hnačka <sup>9</sup> , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	Ezofagitída <sup>1</sup> , refluxná choroba pažeráka <sup>2</sup> , gastritída, proktalgia <sup>2</sup> , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia <sup>4</sup> , zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia	Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene	Cholestáza <sup>4</sup> , hepatitída <sup>4</sup> , zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy <sup>4</sup>	Zlyhanie pečene <sup>10</sup> , hepatocelulárna žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Vyrážka, nadmerné potenie	Bulózna dermatitída <sup>1</sup> , pruritus, žihľavka, makulopapulárna vyrážka <sup>3</sup>	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>5</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>5</sup> , lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akné
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			Svalové spazmy <sup>3</sup> , muskuloskeletálna stuhnutosť <sup>1</sup> , myalgia <sup>2</sup>	Rabdomyolýza <sup>2, 11</sup> , myopatia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi <sup>1</sup> , zvýšenie hladiny močoviny v krvi <sup>1</sup>	Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Flebitída v mieste podania injekcie <sup>1</sup>	Bolesť v mieste podania injekcie <sup>1</sup> , zápal v mieste podania injekcie <sup>1</sup>	Nevolnosť <sup>4</sup> , horúčka <sup>3</sup> , asténia, bolesť na hrudníku <sup>4</sup> , triaška <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			Abnormálny pomer albumínu a globulínu <sup>1</sup> , zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy <sup>4</sup> ,	Zvýšenie INR <sup>8</sup> , predĺženie protrombínového času <sup>8</sup> , abnormálne

			zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi <sup>4</sup>	sfarbenie moču
--	--	--	--	----------------

<sup>1</sup> Nežiaduce reakcie (NR) hlásené iba pre liekovú formu prášok na injekčný koncentrát

<sup>2</sup> NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s riadeným uvoľňovaním

<sup>3</sup> NR hlásené iba pre liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu

<sup>4</sup> NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

<sup>5, 7, 9, 10</sup> pozri odsek a)

<sup>6, 8, 11</sup> pozri odsek c)

### c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Flebitída v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, bolesť v mieste prepichnutia cievy a zápal v mieste podania injekcie sú charakteristické pre intravenóznou liekovú formu klaritromycínu.

V niektorých prípadoch hlásení rabdomyolýzy sa klaritromycín podával súbežne so statínmi, fibrátmi, kolchicínom alebo alopurinolom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolamu sa po uvedení lieku na trh hlásili liekové interakcie a účinky na centrálny nervový systém (CNS) (napr. ospalosť a zmätenosť). Odporúča sa sledovanie pacienta kvôli zvýšeným farmakologickým účinkom na CNS (pozri časť 4.5).

Zriedkavo sa hlásili prípady výskytu zvyškov tabliet klaritromycínu s riadeným uvoľňovaním v stolici, z ktorých mnohé sa vyskytli u pacientov s anatomickými (vrátane ileostómie alebo kolostómie) alebo funkčnými poruchami gastrointestinálneho traktu so skráteným časom prechodu traktom. V niekoľkých prípadoch sa zvyšky tabliet objavili v stolici v súvislosti s hnačkou. Odporúča sa, aby pacienti, u ktorých sa v stolici objavili zvyšky tabliet a nedošlo k zlepšeniu ich stavu, prešli na liečbu inou liekovou formou klaritromycínu (napr. suspenziou) alebo iným antibiotikom.

Osobitná skupina pacientov: nežiaduce reakcie u pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri odsek e).

### d. Pediatrická populácia

Klinické skúšania sa uskutočnili u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, ktorým sa podával klaritromycín vo forme suspenzie. Preto deti mladšie ako 12 rokov majú užívať klaritromycín vo forme suspenzie. Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacej schémy intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii.

U detí sa predpokladá rovnaká frekvencia výskytu, druh a závažnosť nežiaducich reakcií ako u dospelých.

### e. Ďalšie osobitné skupiny pacientov

#### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

U pacientov s AIDS a iných pacientov s oslabeným imunitným systémom dlhodobo liečených vyššími dávkami klaritromycínu kvôli mykobakteriálnym infekciám bolo často náročné rozlíšiť nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s podávaním klaritromycínu od nežiaducich udalostí predstavujúcich príznaky základného ochorenia vyvolaného vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo pridruženého ochorenia.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov liečených celkovými dennými dávkami 1 000 mg a 2 000 mg klaritromycínu boli: nevoľnosť, vracanie, zmeny vnímania chuti, bolesť brucha, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, poruchy sluchu, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) v sére. Ďalšie reakcie objavujúce sa s nízkou frekvenciou zahŕňali dyspnoe, nespavosť a sucho v ústach. Výskyt u pacientov liečených 1 000 mg a 2 000 mg dávkami bol porovnateľný, avšak bol zvyčajne približne 3- až 4-násobne častejší u pacientov, ktorí dostávali celkové denné dávky klaritromycínu 4 000 mg.

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t. j. najvyššia a najnižšia hraničná hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali závažne abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT a abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch skupinách dávkovania malo tiež zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi (BUN). Mierne zvýšený výskyt abnormálnych hladín všetkých ukazovateľov, s výnimkou počtu bielych krviniek, sa zaznamenal u pacientov, ktorí užívali 4000 mg denne.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Na základe hlásení je možné očakávať, že užitie veľkých množstiev klaritromycínu môže spôsobiť gastrointestinálne príznaky. U jedného pacienta s bipolárnou poruchou v anamnéze, ktorý užil 8 g klaritromycínu sa objavila zmena duševného stavu, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa majú liečiť včasným odstránením nevstrebaneho liečiva a podpornými opatreniami. Podobne ako v prípade iných makrolidov nemožno očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výrazne ovplyvnili sérové koncentrácie klaritromycínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, makrolidy; ATC kód: J01FA09

#### Mechanizmus účinku

Klaritromycín je polosyntetické makrolidové antibiotikum získané substitúciou hydroxylovej skupiny metoxylovou skupinou na pozícii 6 laktónového kruhu erytromycínu. Klaritromycín je vlastne 6-O-metylerytromycín A.

Antibakteriálny účinok klaritromycínu spočíva vo väzbe na ribozomálne 50S podjednotky citlivých baktérií a potlačení ich proteosyntézy.

#### Spektrum účinku

*In vitro* vykazuje klaritromycín vysokú účinnosť na štandardné kmene baktérií aj na klinické izoláty. Je vysoko účinný na široké spektrum aeróbných a anaeróbných grampozitívnych a gramnegatívnych mikroorganizmov. Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) klaritromycínu sú zvyčajne dvojnásobne nižšie ako MIC erytromycínu.

Klaritromycín je *in vitro* mimoriadne účinný na *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. Baktericídne účinkuje na *Helicobacter pylori*; táto účinnosť klaritromycínu je vyššia pri neutrálnom pH ako pri kyslom pH. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* dokazujú účinok klaritromycínu na klinicky významné kmene mykobaktérií. *In vitro* nie sú na klaritromycín citlivé enterobaktérie, *Pseudomonas sp.* a iné gramnegatívne paličky nefermentujúce laktózu.

Klaritromycín je účinný tak *in vitro*, ako aj na liečbu klinických infekcií vyvolaných väčšinou kmeňov nasledujúcich mikroorganizmov (pozri časti 4.1 a 4.2):

#### **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Listeria monocytogenes*

**Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Legionella pneumophila*

**Iné mikroorganizmy**

*Mycoplasma pneumoniae*  
*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

**Mykobaktérie**

*Mycobacterium leprae*  
*Mycobacterium kansasii*  
*Mycobacterium chelonae*  
*Mycobacterium fortuitum*  
*Mycobacterium avium complex* (MAC), zložený z: *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare*

Tvorba betalaktamázy nemá vplyv na aktivitu klaritromycínu.

Poznámka: väčšina kmeňov stafylokokov, rezistentných na meticilín a oxacilín, je rezistentná aj na klaritromycín.

**Helikobakter**

*Helicobacter pylori*

Na kultúrach pripravených pred liečbou sa zo vzoriek odobratých 104 pacientom izoloval *H. pylori* a stanovili sa hodnoty MIC klaritromycínu. Štyria pacienti mali rezistentné kmene, dvaja stredne citlivé kmene a 98 pacientov malo kmene citlivé na klaritromycín.

**Klinický význam nasledujúcich údajov získaných *in vitro* nie je známy.** Účinnosť klaritromycínu *in vitro* sa preukázala u väčšiny kmeňov nižšie uvedených mikroorganizmov; bezpečnosť a účinnosť klaritromycínu na liečbu infekcií spôsobených týmito mikroorganizmami sa však doposiaľ nepotvrdila v adekvátnych a dobre kontrolovaných klinických skúškach.

**Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

*Streptococcus agalactiae*  
Streptokoky skupiny C, F, G  
Viridujúce streptokoky

**Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

*Bordetella pertussis*  
*Pasteurella multocida*

**Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

*Clostridium perfringens*  
*Peptococcus niger*  
*Propionibacterium acnes*

**Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

*Bacteroides melaninogenicus*

## **Spirochéty**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

## **Kampylobakter**

*Campylobacter jejuni*

## **Iné mikroorganizmy**

*Chlamydia trachomatis*

Hlavný metabolit klaritromycínu u ľudí a primátov je mikrobiologicky účinný 14-hydroxyklaritromycín. Tento metabolit je rovnako účinný alebo jeden- až dvakrát menej účinný ako materská molekula na väčšinu mikroorganizmov, s výnimkou *H. influenzae*, na ktorý je dvojnásobne účinnejší. Klaritromycín a jeho 14-hydroxymetabolit vykazujú *in vitro* aj *in vivo* buď aditívny alebo synergický účinok na *H. influenzae* a to v závislosti od bakteriálnych kmeňov.

Klaritromycín bol v mnohých modelových experimentálnych infekciách u zvierat dva- až desaťkrát účinnejší ako erytromycín. Bol napríklad účinnejší ako erytromycín na systémovú infekciu u myši, subkutánnu absces u myši a na infekcie respiračného traktu myši spôsobené *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* a *H. influenzae*. Tento účinok bol ešte výraznejší u morčiat s infekciou *Legionella pneumophila*; intraperitoneálna dávka 1,6 mg/kg/deň klaritromycínu bola účinnejšia ako 50 mg/kg/deň erytromycínu.

### *Testy citlivosti*

Kvantitatívne metódy vyžadujúce meranie priemeru inhibičnej zóny dávajú najpresnejší odhad citlivosti baktérie na antimikrobiálne látky. Jedna z odporúčaných metód (Kirbyho-Bauerov difúzny test) využíva disky napustené 15 µg klaritromycínu; pri interpretácii koreluje priemer zóny inhibície s hodnotami MIC pre klaritromycín. MIC sú určené bujónovou alebo agarovou dilučnou metódou.

Ak sa použili vyššie uvedené testy, potom výsledok "citlivý" znamená pravdepodobnosť odpovede mikroorganizmu na liečbu. Pri označení "rezistentný" je nepravdepodobné, že mikroorganizmus na liečbu zareaguje. Označenie "stredne citlivý" znamená, že terapeutický účinok lieku je neistý, alebo že mikroorganizmus môže byť citlivý, ak sa použijú vyššie dávky.

### *Hraničné hodnoty*

Hraničné hodnoty pre klaritromycín, oddeľujúce citlivé od rezistených mikroorganizmov, sú podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nasledovné:

Hraničné hodnoty (MIC, µg/ml)		
Mikroorganizmus	Citlivý (≤)	Rezistentný (>)
<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

Klaritromycín sa používa na eradikáciu *H. pylori*; MIC ≤ 0,25 µg/ml bola stanovená ako hraničná hodnota citlivosti Ústavom pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).

### *Ďalšie informácie*

*Helicobacter pylori* sa vyskytuje zväčša v súvislosti s peptickou vredovou chorobou. Týmto patogénom je infikovaných 90 až 100 % pacientov s duodenálnymi vredmi. Eradikácia *H. pylori* znižuje percento recidív duodenálneho vredu a tak znižuje potrebu udržiavacej antisekrecnej liečby.

### Liečba trojkombináciou liečiv pri duodenálnej vredovej chorobe

V kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdiu pacienti s duodenálnym vredom a infekciou vyvolanou *H. pylori* dostávali trojkombináciu klaritromycínu 500 mg 2-krát denne, amoxicilínu 1 000 mg 2-krát denne a omeprazolu 20 mg 1-krát denne po dobu 10 dní alebo dvojkombináciu klaritromycínu 500 mg 3-krát denne a omeprazolu 40 mg 2-krát denne po dobu 14 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u 90 %



pacientov, ktorým sa podávala trojkombinácii liečiv a u 60 % pacientov, ktorým sa podávala dvojkombinácia.

V ďalšej nezávislej štúdií sa pacientom, infikovaným *H. pylori*, podával klaritromycín 500 mg 2-krát denne súbežne s amoxicilínom 1 000 mg 2-krát denne a omeprazolom 20 mg 1-krát denne (skupina A) alebo s omeprazolom 20 mg 2-krát denne (skupina B) počas 7 dní. U pacientov, ktorí predtým nepodstúpili liečbu zameranú na eradikáciu *H. pylori*, sa zistila eradikácia tohto mikroorganizmu v skupine A u 86% (95% CI=69-95) pacientov a v skupine B u 75% (95% CI=62-85) pacientov, rozdiel nebol štatisticky významný.

V otvorenej štúdií sa pacientom s duodenálnym vredom a s infekciou *H. pylori* alebo pacientom s neulceróznou dyspepsiou a infekciou *H. pylori* podával počas 10 dní klaritromycín 500 mg 2-krát denne, lanzoprazol 30 mg 2-krát denne a amoxicilín 1 000 mg 2-krát denne. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u 91 % pacientov.

#### Dvojkombinácia pri duodenálnej vredovej chorobe

V dobre kontrolovaných dvojito zaslepených štúdiách podstúpili pacienti s duodenálnym vredom a s infekciou vyvolanou *H. pylori* eradikačnú liečbu klaritromycínom 500 mg 3-krát denne a omeprazolom 40 mg 1-krát denne počas 14 dní a následným podávaním omeprazolu 40 mg (štúdia A) alebo omeprazolu 20 mg 1-krát denne (štúdie B, C a D) ďalších 14 dní; pacienti v každej kontrolnej skupine dostávali samotný omeprazol 28 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala v štúdií A u viac ako u 80 % pacientov, ktorým sa podával klaritromycín a omeprazol a len u 1 % pacientov, ktorí dostávali samotný omeprazol. K eradikácii *H. pylori* došlo v štúdiách B, C a D u viac ako u 70 % pacientov (klinicky hodnotiteľná analýza), ktorým sa podával klaritromycín a omeprazol a menej ako u 1 % pacientov, ktorí užívali samotný omeprazol. Po 6 mesiacoch bolo vo všetkých štúdiách percento recidívy vredu u pacientov liečených klaritromycínom a omeprazolom štatisticky významne nižšie ako u pacientov liečených samotným omeprazolom.

V ďalšej zaslepenej štúdií užívali pacienti s infekciou *H. pylori* na eradikačnú liečbu 500 mg klaritromycínu 3-krát denne v spojení s lanzoprazolom 60 mg 1-krát denne v jednej dávke, alebo v rozdelených dávkach počas 14 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u viac ako 60 % pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Farmakokinetika perorálne podávaného klaritromycínu sa skúmala u množstva živočíšnych druhov a u dospelých osôb. Tieto štúdie ukázali, že klaritromycín sa ľahko a rýchlo absorbuje, pričom absolútna biologická dostupnosť je približne 50 %. Nezistila sa žiadna alebo len minimálna kumulácia liečiva v organizme a ani po viacnásobných dávkach sa u žiadneho živočíšneho druhu nespozorovali zmeny metabolizmu lieku. Príjem potravy bezprostredne pred podaním klaritromycínu zvyšuje jeho biologickú dostupnosť priemerne o 25 %. Celkovo je toto zvýšenie minimálne a pri odporúčanom dávkovaní má malý klinický význam. Klaritromycín sa teda môže podávať nezávisle od jedla.

### Distribúcia, biotransformácia a eliminácia

#### *In vitro*

Štúdie *in vitro* ukázali, že pri koncentrácii klaritromycínu 0,45 až 4,5 µg/ml v ľudskej plazme je jeho väzba na proteíny priemerne asi 70 %. Pokles väzby na 41 % pri koncentrácii 45,0 µg/ml naznačuje saturáciu väzby. Dochádza však k nej až pri koncentráciách vysoko presahujúcich terapeutické koncentrácie liečiva.

#### *In vivo*

Výsledky štúdií na zvieratách ukázali, že koncentrácie klaritromycínu v tkanivách, s výnimkou centrálného nervového systému, boli niekoľkokrát vyššie ako v krvi. Najvyššie koncentrácie boli zvyčajne detegované v pečeni a v pľúcach, kde pomer tkanivo/plazma (T/P) bol 10 až 20.

*Zdraví jedinci*

Pri podávaní dávky 250 mg klaritromycínu 2-krát denne sa dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave za 2 až 3 dni a bola v priemere asi 1,0 µg/ml pre klaritromycín a 0,60 µg/ml pre 14-hydroxyklaritromycín; polčasy vylučovania boli 3 až 4 hodiny pre klaritromycín a 5 až 6 hodín pre hydroxymetabolit. Pri podávaní dávky 500 mg klaritromycínu 2-krát denne sa dosiahla  $C_{max}$  v rovnovážnom stave pre klaritromycín a jeho hydroxymetabolit do piatej dávky. Po piatej a siedmej dávke bola  $C_{max}$  klaritromycínu v rovnovážnom stave priemerne 2,7 a 2,9 µg/ml a  $C_{max}$  hydroxymetabolitu v rovnovážnom stave 0,88 a 0,83 µg/ml. Polčas materskej molekuly pri dávke 500 mg bol 4,5 až 4,8 hodiny, polčas 14-hydroxyklaritromycínu 6,9 až 8,7 hodiny. V rovnovážnom stave sa koncentrácie 14-hydroxyklaritromycínu nezvyšovali úmerne s dávkou klaritromycínu, a polčasy klaritromycínu aj jeho hydroxymetabolitu sa pri vyšších dávkach predlžovali. Táto nelineárna farmakokinetika klaritromycínu, spolu s celkovým znížením tvorby 14-hydroxylovaných a N-demetylovaných metabolitov pri vyšších dávkach naznačuje, že nelineárny metabolizmus klaritromycínu je výraznejší pri vysokých dávkach.

U dospelých jedincov, ktorým sa podali jednorazové perorálne dávky 250 mg alebo 1 200 mg klaritromycínu, dosiahlo vylučovanie močom 37,9 % pri nižšej dávke a 46,0 % pri vyššej dávke. Vylučovanie stolicou bolo 40,2 % pri nižšej dávke a 29,1 % pri vyššej dávke (toto zahŕňalo jedinca s jedinou vzorkou stolice obsahujúcou 14,1 %).

*Pacienti*

Klaritromycín a jeho 14-hydroxymetabolit sa rýchlo distribuujú do telesných tkanív a tekutín. Obmedzené údaje získané u malého počtu pacientov naznačujú, že klaritromycín nedosahuje po perorálnych dávkach významné koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine (tzn. u pacientov s neporušenou hematoencefalickou bariérou dosahuje hladina klaritromycínu v cerebrospinálnej tekutine iba 1 až 2 % plazmatickej koncentrácie).

Koncentrácie v tkanivách sú zvyčajne niekoľkokrát vyššie než v sére. Príklady tkanivových a sérových koncentrácií sú uvedené v tabuľke.

Koncentrácia (po podaní 250 mg každých 12 hodín)		
Typ tkaniva	Tkanivo (µg/g)	Sérum (µg/ml)
Tonzila	1,6	0,8
Plúca	8,8	1,7

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

V štúdií porovnávajúcej skupinu zdravých jedincov a skupinu jedincov s poruchou funkcie pečene, ktorí perorálne užívali 250 mg klaritromycínu 2-krát denne počas dvoch dní a jednorazovú 250 mg dávku tretí deň, sa nepozorovali významné rozdiely v plazmatickej koncentrácii v rovnovážnom stave a vo vylučovaní medzi týmito dvoma skupinami. Avšak rovnovážne koncentrácie 14-hydroxymetabolitu boli výrazne nižšie v skupine jedincov s poruchou funkcie pečene. Znížené vylučovanie materskej molekuly 14-hydroxyláciou, bolo čiastočne vyvážené zvýšením renálneho klirensu materskej molekuly, výsledkom čoho boli porovnateľné plazmatické koncentrácie materskej molekuly v rovnovážnom stave u jedincov s poruchou funkcie pečene aj u zdravých jedincov. Vzhľadom na tieto výsledky nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, ale s normálnou funkciou obličiek.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Vykonala sa štúdia s cieľom zhodnotiť a porovnať farmakokinetický profil opakovaných perorálnych dávok 500 mg klaritromycínu u jedincov s normálnou a zníženou funkciou obličiek. Plazmatické koncentrácie, polčas a  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  klaritromycínu a jeho 14-hydroxymetabolitu boli vyššie a AUC väčšie u jedincov s poruchou funkcie obličiek.  $K_{elim}$  a vylučovanie močom boli nižšie. Rozsah rozdielov v týchto parametroch závisel od stupňa poruchy funkcie obličiek. Čím závažnejšia bola porucha funkcie obličiek, tým boli rozdiely výraznejšie (pozri časť 4.2).

### *Starší pacienti*

Vykonala sa štúdia s cieľom vyhodnotiť a porovnať bezpečnosť a farmakokinetický profil opakovaných perorálnych dávok 500 mg klaritromycínu u zdravých starších mužov a žien v porovnaní so zdravými mladými dospelými mužmi. V skupine starších jedincov boli plazmatické koncentrácie cirkulujúceho klaritromycínu a 14-hydroxymetabolitu vyššie a ich vylučovanie pomalšie ako v skupine mladších jedincov. Avšak medzi oboma skupinami nebol rozdiel, ak sa sledovala korelácia renálneho klirensu s klirensom kreatinínu. Z týchto výsledkov vyplýva, že úprava dávkovania klaritromycínu má byť podmienená funkciou obličiek a nie vekom.

### *Infekcie vyvolané Mycobacterium avium*

Rovnovážne koncentrácie klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu po podávaní 500mg dávok klaritromycínu každých 12 hodín dospelým pacientom s HIV infekciou boli podobné koncentráciám pozorovaným u zdravých jedincov. Avšak pri vyšších dávkach, ktoré môžu byť potrebné na liečbu mykobakteriálnych infekcií, boli koncentrácie klaritromycínu omnoho vyššie ako pri zvyčajnom dávkovaní. U dospelých pacientov s infekciou HIV, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne v dvoch rozdelených dávkach, bola  $C_{max}$  klaritromycínu v rovnovážnom stave v rozmedzí 2 až 4  $\mu\text{g/ml}$  alebo 5 až 10  $\mu\text{g/ml}$ . Polčas eliminácie sa pri týchto vyšších dávkach zdali predĺžené v porovnaní so zvyčajným dávkovaním u zdravých jedincov. Vyššie plazmatické koncentrácie a dlhšie polčasy eliminácie klaritromycínu, pozorované pri týchto dávkach, sú dané jeho známou nelineárnou farmakokinetikou.

### *Farmakokinetika klaritromycínu podávaného súbežne s omeprazolom*

Vykonala sa farmakokinetická štúdia klaritromycínu, podávaného v dávke 500 mg 3-krát denne súbežne s omeprazolom v dávke 40 mg 1-krát denne. Pri podávaní samotného klaritromycínu v dávke 500 mg každých 8 hodín bola priemerná  $C_{max}$  v rovnovážnom stave približne 3,8  $\mu\text{g/ml}$  a priemerná  $C_{min}$  približne 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . Priemerná  $AUC_{0-8}$  pre klaritromycín bola 22,9  $\mu\text{g/hod/ml}$ . Pri dávke klaritromycínu 500 mg 3-krát denne bol  $t_{max}$  2,1 hodiny a polčas 5,3 hodiny.

V tej istej štúdií sa pri súbežnom podávaní klaritromycínu 500 mg 3-krát denne a omeprazolu 40 mg 1-krát denne zistilo predĺženie polčasu a zvýšenie  $AUC_{0-24}$  omeprazolu. U všetkých jedincov bola priemerná  $AUC_{0-24}$  omeprazolu o 89 % vyššia a harmonický priemer  $t_{1/2}$  omeprazolu bol o 34 % vyšší pri podávaní súbežne s klaritromycínom ako pri podávaní samotného omeprazolu. Pri podávaní klaritromycínu s omeprazolom sa  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  a  $AUC_{0-8}$  klaritromycínu v rovnovážnom stave zvýšili o 10 %, 27 % a 15 % v porovnaní s hodnotami dosiahnutými pri podávaní klaritromycínu s placebom.

Koncentrácie klaritromycínu v rovnovážnom stave v žalúdočnej sliznici boli 6 hodín po podaní dávky približne 25-násobne vyššie v skupine užívajúcej klaritromycín a omeprazol v porovnaní so skupinou, ktorá užívala samotný omeprazol. Priemerné koncentrácie klaritromycínu v žalúdočnom tkanive 6 hodín po podaní dávky klaritromycínu s omeprazolom boli približne dvojnásobne vyššie ako pri podaní klaritromycínu s placebom.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Akútna, subchronická a chronická toxicita*

S perorálne podávaným klaritromycínom sa vykonali štúdie na myšiach, potkanoch, psoch a/alebo opiciach. Dĺžka podávania sa pohybovala od jednorazovej perorálnej dávky až po opakované denné perorálne podávanie počas 6 po sebe nasledujúcich mesiacov.

V štúdiách akútnej toxicity na myšiach a potkanoch po jednorazovom podaní dávky 5 g/kg telesnej hmotnosti nazogastrickou sondou zahynul jeden potkan ale žiadna myš. Stredná letálna dávka bola teda vyššia ako 5 g/kg, čo je maximálna možná dávka na jednorazové podanie.

Pri podávaní klaritromycínu primátom v dávke 100 mg/kg/deň počas 14 dní alebo 35 mg/kg/deň počas 1 mesiaca sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky sa nepozorovali ani u potkanov pri podávaní dávky 75 mg/kg/deň počas 1 mesiaca, 35 mg/kg/deň počas 3 mesiacov alebo 8 mg/kg/deň počas 6 mesiacov. Psy boli na klaritromycín citlivejšie, bez výskytu nežiaducich účinkov tolerovali dávku 50 mg/kg/deň počas 14 dní, 10 mg/kg/deň počas 1 a 3 mesiacov a dávku 4 mg/kg/deň počas 6 mesiacov.

Medzi hlavné klinické prejavy toxických dávok vo vyššie uvedených štúdiách patrilo vracanie, slabosť, znížený príjem potravy, zníženie prírastku na hmotnosti, salivácia, dehydratácia a hyperaktivita. Dve z 10 opíc, ktorým sa podávala dávka 400 mg/kg/deň uhynuli na 8. deň štúdie; stolice niektorých prežívajúcich opíc, ktoré dostávali dávku 400 mg/kg/deň počas 28 dní, boli sfarbené do žltá.

Primárne postihnutým orgánom pri toxických dávkach bola u všetkých živočíšnych druhov pečeň. Rozvoj hepatotoxicity sa u všetkých živočíšnych druhov prejavil prvotným zvýšením plazmatických koncentrácií alkalickéj fosfatázy, alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a/alebo laktátdehydrogenázy. Po prerušení podávania lieku sa tieto parametre zvyčajne upravili na normálne hodnoty, alebo sa im priblížili.

K ďalším tkanivám, menej často postihnutým v rôznych štúdiách, patrili žalúdok, týmus a iné lymfatické tkanivá a obličky. Prekrvenie spojoviek a slzenie, po dávkach približujúcich sa liečebným, sa vyskytlo len u psov. Pri vysokej dávke 400 mg/kg/deň sa u niektorých psov a opíc vyvinul zákal rohovky a/alebo edém.

#### *Fertilita, reprodukcia a teratogenita*

Štúdie fertility a reprodukčné štúdie preukázali, že denná dávka 150 až 160 mg/kg/deň, podávaná samcom a samiciam potkanov, nemala nežiaduce účinky na pohlavný cyklus, plodnosť, pôrod, počet a životaschopnosť potomstva. Teratogenita klaritromycínu sa nepreukázala v dvoch štúdiách teratogenity na potkanoch typu Wistar (perorálne podanie) a Sprague-Dawley (perorálne a intravenózne podanie), v jednej štúdií na novozélandských bielych králikoch a jednej štúdií na opiciach cynomolgus. Len v jednej ďalšej štúdií na potkanoch Sprague-Dawley s podobnými dávkami a za približne rovnakých podmienok sa zaznamenala veľmi nízka, štatisticky nevýznamná incidencia (približne 6 %) anomálií kardiovaskulárneho systému. Tieto anomálie boli pravdepodobne spôsobené spontánnou kombináciou genetických zmien vo vnútri kolónie. V dvoch štúdiách na myšiach sa tiež objavil rázštep podnebia s rôznou incidenciou (3 až 30 %) po dávkach 70-krát vyšších ako je horná hranica obvyklej dennej klinickej dávky u ľudí (500 mg 2-krát denne), avšak nie po 35-násobku maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí, čo poukazuje na toxicitu pre matku a plod, ale nie na teratogenitu.

Klaritromycín vyvoláva stratu embryí u opíc, ak sa podáva približne desaťnásobok hornej hranice zvyčajnej dennej dávky u ľudí (500 mg 2-krát denne), počínajúc dvadsiatym dňom gestácie. Tento účinok sa pripisuje toxickému vplyvu liečiva na matku pri veľmi vysokých dávkach. V ďalšej štúdií na gravidných opiciach sa pri dávkovaní 2,5- až 5-krát vyššom, ako je maximálna predpokladaná denná dávka, neobjavilo žiadne zvláštne riziko pre embryo.

Hlavný test letality na myšiach, v ktorom sa podávala dávka 1 000 mg/kg/deň (približne 70-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí), bol jednoznačne negatívny pokiaľ ide o akýkoľvek mutagénny účinok. V štúdií Segment I na potkanoch, ktoré dostávali 80 dní dávku do 500 mg/kg/deň (približne 35-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí), sa nepreukázala funkčná porucha fertility samcov pri dlhodobej expozícii takýmto veľmi vysokým dávkam klaritromycínu.

#### *Mutagenita*

Štúdie na posúdenie mutagénneho potenciálu klaritromycínu sa vykonali na neaktivovaných a aktivovaných pečňových potkaních mikrozómoch (Amesov test). Výsledky týchto štúdií nepreukázali žiadny mutagénny potenciál klaritromycínu pri koncentráciách 25 µg a menej na Petriho misku. Pri koncentracii 50 µg na Petriho misku bol klaritromycín toxický pre všetky testované kmene.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy  
mikrokryštalická celulóza

koloidný oxid kremičitý bezvodý  
povidón  
kyselina stearová  
stearát horečnatý  
mastenec

Obal tablety, farba a filmový obal

hypromelóza  
sorbitan-oleát  
propylénglykol  
oxid titaničitý  
vanilín  
chinolínová žltá (E 104 alumíniový lak)  
kyselina sorbová

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote 15 °C až 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVdC/Al blister

Veľkosť balenia:

14 filmom obalených tabliet  
20 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0215/00-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04. júla 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024