

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fromilid uno
500 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

laktóza, monohydrát	sodík
213,75 mg/tableta	12,85 mg/tableta

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Fromilid uno sú hnedožlté bikonvexné oválne tablety s riadeným uvoľňovaním s vytlačeným znakom "U" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klaritromycín je indikovaný na liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na tento liek. Medzi hlavné infekcie patria:

- infekcie horných dýchacích ciest (napr. faryngitída, sinusitída),
- infekcie dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia),
- infekcie kože a podkožných tkanív (napr. folikulitída, celulitída, eryzipel).

Tablety Fromilid uno sú indikované dospelým a deťom starším ako 12 rokov.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka klaritromycínu vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov je zvyčajne 500 mg (1 tableta) 1-krát denne spolu s jedlom. U závažnejších infekcií možno dávku zvýšiť na 1000 mg (2 tablety) 1-krát denne. Zvyčajná dĺžka liečby je 5 až 14 dní, okrem pneumónie získanej v komunite a sinusitídy, ktoré vyžadujú 6 až 14-dňovú liečbu.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 12 rokov:

Dávkovanie rovnaké ako u dospelých.

Deti mladšie ako 12 rokov:

Použitie klaritromycínu vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním sa neodporúča u detí mladších ako 12 rokov. U detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov sa vykonali klinické štúdie s použitím klaritromycínu vo forme suspenzie pre deti. Preto by deti mladšie ako 12 rokov mali užívať klaritromycín vo forme granulátu na prípravu perorálnej suspenzie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je potrebné dávku klaritromycínu znížiť na polovicu, t.j. 250 mg jedenkrát denne alebo pri ťažších infekciách 250 mg dvakrát denne. U týchto pacientov nemá liečba presiahnuť 14 dní. Keďže sa tableta Fromilidu uno nedá deliť, dávku 500 mg denne nie je možné znížiť, preto sa Fromilid uno u týchto pacientov nesmie používať (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Tablety Fromilid uno sa užívajú s jedlom, celé, nerozhryznuté a nerozžuté. Tablety s riadeným uvoľňovaním sa nesmú deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné markolidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

Keďže dávku 500 mg 1-krát denne nie je možné znížiť, Fromilid vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U týchto pacientov možno použiť iné liekové formy.

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

Súbežné podávanie klaritromycínu a ktoréhokoľvek z nasledovných liekov 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).

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

Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované (pozri časť 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 rabdomyolýzy (pozri časti 4.4 a 4.5).

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).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekár nemá predpisovať klaritromycín tehotným ženám bez dôkladného zváženia pomeru prínosu a rizika, najmä v prvom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.6).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí venovať pri podávaní tohto antibiotika zvýšená pozornosť. Opatrnosť je tiež potrebná pri podávaní klaritromycínu pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

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 liečiv, vrátane makrolidových antibiotík; jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Hnačka, ktorej pôvodcom je *Clostridium 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 podaní antibiotík vyskytne hnačka. Dôkladná anamnéza je nevyhnutná, nakoľko výskyt CDAD bol hlásený aj po viac ako dvoch mesiacoch 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 časť 4.3 a 4.5).

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

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov liečených inými makrolidmi vrátane klaritromycínu sa pozorovalo predĺženie QT intervalu, čo je prejavom účinkov na repolarizáciu srdca vedúcich k riziku 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 u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatrnosťou v nasledovných prípadoch:

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

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

Pneumónia

Vzhľadom na výskyt kmeňov *Streptococcus pneumoniae* rezistentných voči makrolidovým antibiotikám je dôležité, aby sa pri predpisovaní klaritromycínu na liečbu komunitne získanej pneumónie 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 voči makrolidom. Preto je potrebné vykonať testovanie citlivosti. V prípade, že sa nemôžu použiť betalaktámové antibiotiká (napr. pri alergií), 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* (erytrazma), acne vulgaris a eryzipel a v prípadoch, kedy nie je možné použiť penicilín.

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

Pacienti, ktorým sa súbežne podávajú lieky, ktoré indukujú enzýmy cytochrómu CYP3A, majú klaritromycín užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Inhibitory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebná opatrnosť. 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 na metabolizme 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 antikoagulantia

Pri súbežnom podávaní klaritromycín 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.

Fromilid uno obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Fromilid uno obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Tento liek obsahuje 25,7 mg sodíka v dvoch tabletách, čo zodpovedá 1,28% maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu podľa odporúčania WHO.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Astemiuol, cisaprid, domperidón, pimozyd a terfenadín

U pacientov súbežne liečených klaritromycínom 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 štúdii so 14 zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie klaritromycínu a terfenadínu k dvoj- až trojnásobnému zvýšeniu 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 a iných makrolidov.

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 midazolamu 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).

Inhibitory 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 zvážiť 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, pretože jeho hladiny môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A klaritromycínom (pozri tiež príslušný Súhrn charakteristických vlastností podávaného induktora CYP3A4). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu spôsobilo zvýšenie sérovej hladiny rifabutínu a zníženie sérovej hladiny klaritromycínu a následne zvýšené riziko uveitídy.

O nasledujúcich liečivách je známe alebo sa o nich 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, akými sú efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín, môžu urýchľovať metabolizmus klaritromycínu, a tak znižovať plazmatické hladiny 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 500 mg klaritromycínu 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 30 až 60 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 % a u pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

Podobné úpravy dávkovania sa majú zvážiť aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na podporu farmakokinetiky spolu 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, pimozyd 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 reduktázy metabolizovanými hlavne enzýmom CYP3A4 (napr. lovastatínom a simvastatínom), kolchicínom, tikagrelorom, ivabradínom a ranolazínom (pozri časť 4.3).

Klaritromycín sa má používať s opatnosťou 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, metylprednisolón, midazolam (intravenózne), omeprazol, perorálne antikoagulanty (napríklad warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napríklad kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín.

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

Priame perorálne antikoagulanty (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).

Antiarytmiká

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

Hydroxychlórochín a chlórochín

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.

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.

Omeprazol

Zdravým dospelým jedincom bol klaritromycín (500 mg každých 8 hodín) podávaný v kombinácii s omeprazolom (40 mg denne). Pri súbežnom podávaní klaritromycínu boli plazmatické koncentrácie omeprazolu v rovnovážnom stave zvýšené (hodnota 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 dávky sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

Teofylín, karbamazepín

Výsledky klinických štúdií preukázali mierne, ale štatisticky významné ($p \leq 0,05$) zvýšenie hladín teofylínu v cirkulácii alebo karbamazepínu, ak bolo každé z týchto liečiv podávané 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, nutné 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 a 7-násobne po perorálnom podaní. Súbežnému perorálnemu podávaniu midazolamu a klaritromycínu sa treba vyhnúť (pozri časť 4.3). Pri súbežnom intravenóznom podávaní midazolamu a klaritromycínu 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.

Kortikosteroidy

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

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 P-glykoproteín (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 kolchicínu a klaritromycínu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Digoxín

Predpokladá sa, že digoxín je substrát efluxného transportéra, P-glykoproteínu (Pgp). Klaritromycín je známy tým, že inhibuje Pgp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s digoxínom môže inhibícia Pgp klaritromycínom viesť k zvýšenej expozícii digoxínu. 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 súbežne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá z veľkej miery vyhnúť rozvrhnutím užívania dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby sa medzi jednotlivými dávkami dodržal 4-hodinový časový odstup. Táto interakcia sa zrejme nevyskytuje u pediatrických pacientov s infekciou HIV užívajúcich klaritromycín vo forme suspenzie spolu 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 aj atazanavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínu a 70 % zníženiu expozície 14-hydroxyklaritromycínu s 28 % zvýšením AUC atazanaviru. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu, u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné zníženie

dávok. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 60 ml/min) je potrebné znížiť dávku klaritromycínu o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu <30 ml/min 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 aj itrakonazol sú substráty a inhibítory CYP3A, čo vedie k obojsmernej liekovej interakcii. Klaritromycín môže zvyšovať plazmatické hladiny itrakonazolu, kým itrakonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny klaritromycínu. Pacientov, ktorí súbežne užívajú itrakonazol a klaritromycín, je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom alebo príznakom zvýšeného alebo predĺženého farmakologického účinku.

Sakvinavir

Klaritromycín aj sakvinavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly, 1 200 mg trikrát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty $C_{\max}$ 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 dojčenia 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 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú známe údaje o účinkoch klaritromycínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov je potrebné vziať to 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, nauzea, vracanie a porucha vnímania chuti. Tieto nežiaduce reakcie majú zvyčajne miernu intenzitu a zodpovedajú známemu bezpečnostnému profilu makrolidových antibiotík (pozri časť 4.8, odsek b).

Počas klinických štúdií 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 účinky klaritromycínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním, granulátu na perorálnu suspenziu a tabliet s predĺženým uvoľňovaním, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách a v období po uvedení lieku 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 (nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh; častotť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií, sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti, ak závažnosť bolo možné zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Kandidóza, gastroenteritída ¹ , infekcia ² , vaginálna infekcia	Pseudomembranózna kolitída, eryzipel,
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia ³ , trombocytémia ² , eozinofília ³	Agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť	Anafylaktická reakcia angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť, nervozita ²	Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia, bolesť hlavy	Závraty, somnolencia ⁵ , tremor	Krče, ageúzia, parosmia, anosmia, parestézia

Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, zhoršený sluch, tinitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme ⁶ , palpitácie	<i>Torsades de pointes</i> , ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia ⁶
Poruchy ciev			Krvácanie ⁷
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa ¹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ⁸ , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesti brucha	Gastroezofageálna refluxná choroba ¹ , gastritída, proktalgia ¹ , stomatitída, glositída, distenzia brucha ³ , zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia	Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene	Cholestáza ³ , hepatitída ³ , zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy ³	Pečeňové zlyhanie ⁹ , hepatocelulárna žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, hyperhidróza	Pruritus, urtikária, makulopapulárna vyrážka ²	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁴ , toxická epidermálna nekrolýza ⁴ , lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalový spazmus ² , myalgia ¹	Rabdomyolýza ^{1,10} , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			Renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Malátnosť ³ , pyrexia ² , asténia, bolesť na hrudníku ³ , triaška ³ , únava ³	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi ³ , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi ³	Zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru ⁷ , predĺženie protrombínového času ⁷ , abnormálna farba moču
--	--	---	---

¹ Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu tablety s riadeným uvoľňovaním

² Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu

³ Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

^{4, 6, 8, 9} pozri odsek a)

^{5, 7, 10} pozri odsek c)

c. Opis vybraných nežiaducich účinkov

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 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 anatomickejšími (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. suspenziu) 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: nauzea, vracanie, zmena 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 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 všetkých pacientov, ktorí užívali 4000 mg klaritromycínu 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

Príznaky

Na základe hlásení je možné očakávať, že užitie veľkého množstva 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.

Liečba

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa musia liečiť včasným odstránením nevstrebateľného 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 spp.* a iné gramnegatívne paličky nefermentujúce laktózu.

Tabuľka 1 Baktérie citlivé na klaritromycín

Aeróbne grampozitívne baktérie	Aeróbne gramnegatívne baktérie	Anaeróbne baktérie
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenza</i>	Grampozitívne baktérie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>S. aureus</i> citlivý na meticilín	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Peptococcus niger</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Streptococcus skupiny C, F, G</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	Gramnegatívne baktérie
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>	
	<i>Pasteurella multocida</i>	
Ostatné mikroorganizmy		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Treponema pallidum</i>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>		
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		
<i>Mycobacterium chelonae</i>		
<i>Mycobacterium kansasii</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		

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 rezistentných mikroorganizmov, sú podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nasledovné:

Hraničné hodnoty (MIC, µg/ml)		
Mikroorganizmus	Citlivý ($\leq$)	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 $\leq$ 0,25 µg/ml bola stanovená ako hraničná hodnota citlivosti Ústavom pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika perorálne podávaného klaritromycínu vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním sa skúmala u dospelých jedincov a výsledky sa porovnávali s farmakokinetikou 250 a 500 mg klaritromycínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním. Pri podaní rovnakých denných dávok bol rozsah absorpcie klaritromycínu zhodný. Absolútna biologická dostupnosť bola približne 50 %. Nezistila sa žiadna alebo len malá nepredvídaná kumulácia a metabolizmus lieku sa nezmenil ani po dlhodobom užívaní. Vzhľadom na rovnaký rozsah absorpcie je možné aplikovať nasledujúce údaje, zistené *in vitro* a *in vivo*, aj na tablety s riadeným uvoľňovaním.

Distribúcia

Makrolidy sú málo ionizované a sú rozpustné v tukoch, čo im umožňuje dobrý prienik do telových tekutín a tkanív. Vo všeobecnosti dosahuje klaritromycín v tkanivách koncentráciu asi 10-krát vyššiu ako v sére. Vysoké koncentrácie sa nachádzajú v pľúcach (8,8 mg/kg), v mandliach (1,6 mg/kg), nosovej sliznici, koži, slinách, alveolárnych bunkách, spúte a strednom uchu. Väzba klaritromycínu na sérové bielkoviny je nízka a reverzibilná.

Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa metabolizuje v pečeni. Nájdenej bolo najmenej 7 metabolitov. Najdôležitejším je 14-hydroxyklaritromycín. Biologický polčas je rovnaký. Približne 40 % klaritromycínu sa vylučuje močom a do 30 % stolicou.

Porucha funkcie obličiek

Vykonala sa štúdia s cieľom zhodnotiť a porovnať farmakokinetický profil opakovaných perorálnych dávok 500 mg klaritromycínu s okamžitým uvoľňovaním u jedincov s normálnou a so zníženou funkciou obličiek. Plazmatické koncentrácie, polčas, C_{max} a C_{min} klaritromycínu a jeho 14-hydroxymetabolitu boli vyššie a AUC väčšie u jedincov s poškodením obličiek. K_{elim} a vylučovanie močom boli nižšie. Rozsah rozdielov v týchto parametroch závisel od stupňa poškodenia obličiek. Čím závažnejšie bolo poškodenie obličiek, tým boli rozdiely výraznejšie (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie pečene

V štúdií, porovnávajúcej skupinu zdravých jedincov a skupinu jedincov s poruchou funkcie pečene, ktorí užívali 250 mg klaritromycínu s okamžitým uvoľňovaním 2-krát denne počas dvoch dní a jednorazovú dávku 250 mg tretí deň, sa nepozorovali významné rozdiely v plazmatických koncentráciách 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 klírensu 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 závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, ale s normálnou funkciou obličiek.

Starší pacienti

Vykonala sa štúdia s cieľom vyhodnotiť a porovnať bezpečnosť a farmakokinetický profil opakovaných perorálnych dávok 500 mg tabliet klaritromycínu s okamžitým uvoľňovaním u zdravých starších mužov a žien v porovnaní so zdravými mladými dospelými mužmi. V skupine starších jedincov boli plazmatické hladiny 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity poukazujú na nízku toxicitu u laboratórnych zvierat. Hladiny LD₅₀ boli v rozmedzí od 1,5 g/kg do 5 g/kg po perorálnej dávke a v rozmedzí od 0,7 g/kg do 5,0 g/kg po parenterálnej dávke.

Opakované podanie veľmi vysokých dávok klaritromycínu malo hepatotoxický a nefrotoxický účinok a nežiaduce účinky na tráviace orgány.

Fertilita, reprodukcia a teratogenita

Štúdie fertility a reprodukcie preukázali, že denná dávka 150 až 160 mg/kg/deň, podávaná samcom a samicami potkanov, nemala nežiaduce účinky na pohlavný cyklus, plodnosť, pôrod, počet a životaschopnosť potomstva. Teratogenita klaritromycínu sa nepreukázala v dvoch štúdiách teratogenity na potkanoch Wistar (perorálne podanie) a Sprague-Dawley (perorálne a intravenózne podanie), v jednej štúdii na novozélandských bielych králikoch a jednej štúdii na opiciach cynomolgus. Len v jednej ďalšej štúdii 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 štúdii na gravidných opiciach sa pri dávkovaní 2,5- až 5-krát vyššom, ako 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 štúdii 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.

Množstvo *in vitro* a *in vivo* testov potvrdilo, že klaritromycín nemá mutagénny účinok. V literatúre sa neuvádzajú žiadne štúdie týkajúce sa karcinogenity. Isté liekové formy spôsobili miestne podráždenie. Klaritromycín neindukuje špecifické antigény.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
alginát sodný

alginát disodno-vápenatý
laktóza, monohydrát
povidón
polysorbát 80
koloidný oxid kremičitý bezvodý
mastenec (E 553b)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmová obal'ovacia vrstva
hydroxypropylmetylcelulóza
farbivo žltý oxid železitý (E 172)
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
propylénglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25° C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (Al fólia, PVC/PVDC fólia): 5, 7, 10, 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním, škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu <a iné zaobchádzanie s liekom>

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0056/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríl 2004

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/01063-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. jún 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).