

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

LEKOKLAR 250 mg filmom obalené tablety

LEKOKLAR 500 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg klaritromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,13 mmol (3,06 mg) sodíka.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,27 mmol (6,12 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

*250 mg filmom obalené tablety*

Tmavo žlté filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru (15,6 x 7,9 mm).

*500 mg filmom obalené tablety*

Svetlo žlté filmom obalené tablety oválneho tvaru (18,8 x 8,8 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Klaritromycín je indikovaný u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších na liečbu nasledujúcich infekcií spôsobených baktériami, ktoré sú citlivé na klaritromycín (pozri časti 4.4. a 5.1).

- bakteriálna faryngitída
- akútna bakteriálna sinusitída
- akútna bakteriálna exacerbácia chronickej bronchitídy
- mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite
- infekcie kože a mäkkých tkanív s miernym až stredne závažným priebehom, napr. folikulitída, celulitída, eryzipel

LEKOKLAR 250 mg **500 mg** filmom obalené tablety sa môže tiež používať v kombinácii s vhodným antibakteriálnym režimom liečby a vhodným liečivom na liečbu vredov na eradikáciu *H.pylori* u pacientov s vredmi spojenými s *H. pylori* (pozri časť 4.2).

Do úvahy sa musia vziať odporúčania, ktoré sa týkajú používania antibakteriálnych liekov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie klaritromycínu závisí od klinického stavu pacienta a musí ho vždy stanoviť lekár.

##### *Dospelí a dospelávajúci (12 rokov a starší)*

Bežné dávkovanie: Zvyčajná dávka je 250 mg dvakrát denne.

Liečba vysokými dávkami (závažné infekcie): Zvyčajná dávka sa pri závažných infekciách môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne.

##### *Deti mladšie ako 12 rokov*

Klaritromycín vo forme tabliet nie je vhodný pre deti do 12 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Pre týchto pacientov sú dostupné iné liekové formy (napr. suspenzie).

Klinické štúdie s použitím pediatrickej suspenzie klaritromycínu sa vykonali u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov.

Pre deti s telesnou hmotnosťou viac ako 30 kg sú určené dávky ako pre dospelých a dospelávajúcich.

##### *Starší pacienti*

Ako pre dospelých.

##### *Eradikácia Helicobacter pylori u dospelých*

U pacientov s gastroduodenálnymi vredmi spôsobenými infekciou *H. pylori* sa klaritromycín môže počas eradikačnej liečby podávať v dávke 500 mg dvakrát denne v kombinácii s amoxicilínom 1000 mg dvakrát denne a s omeprazolom 20 mg dvakrát denne.

##### *Dávkovanie pri poruche funkcie obličiek*

Pacientom s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menším ako 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o polovicu, t.j. 250 mg raz denne alebo 250 mg dvakrát denne v prípade závažnejších infekcií. U týchto pacientov nemá liečba presiahnuť 14 dní.

##### *Pacienti s poškodením pečene*

Pri podávaní klaritromycínu pacientom s poškodením pečene je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Dĺžka liečby*

Dĺžka liečby klaritromycínom závisí od klinického stavu pacienta. Dĺžku liečby musí vždy určiť lekár.

- Zvyčajná dĺžka liečby je 6 až 14 dní.
- V liečbe sa musí pokračovať najmenej 2 dni po vymiznutí príznakov.
- Pri infekciách spôsobených beta-hemolytickými streptokokmi má dĺžka liečby trvať najmenej 10 dní, aby sa predišlo komplikáciám ako je reumatická horúčka a glomerulonefritída.
- Kombinovaná liečba pri eradikácii infekcie *H. pylori*, napr. klaritromycín 500 mg (dve 250 mg tablety alebo jedna 500 mg tableta) dvakrát denne v kombinácii s amoxicilínom 1000 mg dvakrát denne a s omeprazolom 20 mg dvakrát denne má pokračovať počas 7 dní.

##### *Spôsob podávania*

Klaritromycín sa môže podávať bez ohľadu na príjem potravy (pozri časť 5.2).

#### 4.3 Kontraindikácie

Klaritromycín je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo, makrolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie klaritromycínu a akéhokoľvek z nasledujúcich liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid, terfenadín, pretože to môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a srdcové arytmie, 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 a námeľových alkaloidov (napr. ergotamínu alebo dihydroergotamínu) je kontraindikované, pretože môže viesť k toxicite námeľových alkaloidov (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s anamnézou predĺženého QT intervalu (vrodeným alebo preukázaným získaným predĺžením QT intervalu) alebo ventrikulárnej srdcovej arytmie vrátane *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Klaritromycín sa nesmie užívať 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).

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 používať u pacientov, ktorí trpia závažným zlyhávaním pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek.

Tak ako pri iných silných inhibítoroch CYP3A4, klaritromycín nesmú užívať pacienti, ktorí užívajú kolchicín.

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

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

Lekári nesmú predpísať klaritromycín gravidným ženám bez toho, aby starostlivo zvažili prínosy proti riziku, a to najmä počas prvých troch mesiacov gravidity (pozri časť 4.6).

U pacientov so závažnou insuficienciou obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Preto je pri podávaní antibiotika pacientom s poruchou funkcie pečene nutná opatrnosť. Opatrnosť sa vyžaduje aj pri podávaní klaritromycínu pacientom so stredne závažnou až závažnou 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 zlyhania pečene s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky. Pacientom je potrebné odporučiť, aby ukončili liečbu a kontaktovali svojho lekára, ak sa objavia prejavy a príznaky ochorenia pečene, ako je anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo bolestivé brucho.

Pseudomembranózna kolitída sa hlásila pri užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane makrolidov, s rôznym stupňom závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Hnačka spojená s *Clostridium difficile* (CDAD) sa hlásila pri užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane klaritromycínu, s rôznym

stupňom závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení fyziologickú mikroflóru v hrubom čreve, čo môže viesť k nadmernému rastu baktérie *C. difficile*. Hnačka spojená s *C. difficile* sa musí zvážiť u všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík vyskytne hnačka. Dôkladná anamnéza je nevyhnutná, nakoľko výskyt hnačky spojenej s *C. difficile* sa hlásil v priebehu dvoch mesiacov po podávaní antibiotík. Ukončenie liečby klaritromycínom sa má preto zvážiť bez ohľadu na indikáciu. Majú sa vykonať mikrobiologické testy a začať primeraná liečba. Je potrebné sa vyhnúť podávaniu liekov, ktoré inhibujú peristaltiku.

Pri súbežnom použití klaritromycínu a kolchicínu sa po uvedení lieku na trh hlásila toxicita kolchicínu a to najmä u starších pacientov. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s insuficienciou obličiek. U týchto pacientov sa niekoľko prípadov skončilo smrťou (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 alebo bukálne (orálne) podávaný midazolam, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s inými ototoxickými liekmi, najmä aminoglykozidmi, sa odporúča opatrnosť. Počas liečby a po liečbe sa má monitorovať funkcia sluchu a vestibulárneho aparátu.

#### Kardiovaskulárne udalosti

Počas liečby makrolidmi, vrátane klaritromycínu, bola pozorovaná predĺžená repolarizácia srdca a interval QT, čo znamená riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.8). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*), klaritromycín je potrebné používať s opatrnosťou u nasledujúcich pacientov:

- pacienti s ochorením koronárnych artérií, závažnou kardiálnou insuficienciou, poruchami vedenia alebo klinicky relevantnou bradykardiou.
- pacienti s poruchami elektrolytov. Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s hypokaliémiou (pozri časť 4.3).
- pacienti, ktorí súbežne užívajú iné lieky spojené s predĺžením intervalu QT (pozri časť 4.5).
- súbežné podávanie klaritromycínu s astemizolom, cisapridom, pimozidom a terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- klaritromycín sa nesmie používať u pacientov s vrodeným alebo zdokumentovaným predĺžením intervalu QT alebo anamnézou ventrikulárnej arytmie (pozri časť 4.3).

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 vyskytujúcu sa rezistenciu baktérie *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy je pri predpisovaní klaritromycínu pacientom s pneumóniou získanou v komunite dôležité, aby sa vykonalo testovanie citlivosti. U pacientov s pneumóniou získanou v nemocničnom prostredí sa má klaritromycín používať v kombinácii s ďalšími vhodnými antibiotikami.

Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív: Tieto infekcie sú najčastejšie spôsobené baktériami *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. alergia), liekom prvej voľby môžu byť iné antibiotiká, ako je klindamycín. V súčasnej dobe sa uvažuje, že makrolidy zohrávajú úlohu len pri niektorých infekciách kože a mäkkých tkanív, ako sú tie, ktoré sú spôsobené baktériou *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* a eryzipel a v prípadoch, kedy sa nedá použiť liečba penicilínom.

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 eozinofiliou a so systémovými symptómami (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), sa má liečba klaritromycínom okamžite ukončiť a musí sa bezodkladne začať s náležitou liečbou.

Klaritromycín sa má podávať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s induktormi enzýmu CYP3A4 (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 užívajúcich klaritromycín a statíny bola hlásená rhabdomyolýza. Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom myopatie. V situáciách, kedy sa súbežnému užívaniu klaritromycínu so statínmi nedá vyhnúť, odporúča sa predpísať najnižšiu registrovanú dávku statínu. Môže sa zväziť 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 sulfonylmočovina) a/alebo inzulínu môže spôsobiť výraznú hypoglykémiu. Odporúča sa dôkladné sledovanie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

#### Perorálne antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s warfarínom existuje riziko závažnej hemorágie a výrazného zvýšenia INR (International Normalized Ratio) a protrombínového času (pozri časť 4.5). 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).

Pokiaľ pacienti súbežne užívajú klaritromycín a perorálne antikoagulanciá, INR a protrombínový čas sa má často sledovať.

Užívanie akýchkoľvek antibiotík, ako je klaritromycín, na liečbu infekcie spôsobenej *H. pylori* môže viesť k vzniku mikroorganizmov rezistentných na liečivo.

Dlhodobé užívanie môže podobne ako pri iných antibiotikách viesť k pomnoženiu necitlivých baktérií a húb. Ak sa objaví superinfekcia, má sa začať vhodná liečba.

Pozornosť treba venovať možnej skríženej rezistencii medzi klaritromycínom a inými makrolidmi, ako aj linkomycínom a klindamycínom.

LEKOKLAR 250 mg 500 mg obsahuje sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

**Užívanie nasledujúcich liečiv je prísne kontraindikované kvôli možnému vzniku závažných liekových interakcií:**

#### Astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid a terfenadín

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

Zaznamenalo sa, že makrolidy ovplyvňujú metabolizmus terfenadínu, čo vedie k zvýšeniu hladín terfenadínu. Ojedinele sa to spájalo s výskytom srdcových arytmií, ako je predĺženie QT intervalu, ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.3). V jednej štúdii so 14 zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie klaritromycínu s terfenadínom k dvoj až trojnásobnému nárastu sérových hladín kyslého metabolitu terfenadínu a k predĺženiu QT intervalu, čo nemalo za následok žiadny klinicky zistiteľný účinok. 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 sa spájalo s akútnou toxicitou námeľových alkaloidov charakterizovanou vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív vrátane centrálného nervového systému. Súbežné podávanie klaritromycínu a týchto liečiv je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Perorálny midazolam

Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa AUC midazolamu 7-násobne zvýšila po perorálnom podaní midazolamu. Súbežné podávanie perorálneho midazolamu a klaritromycínu je kontraindikované (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 CYP3A4 a súbežná liečba s klaritromycínom zvyšuje ich plazmatickú koncentráciu, čo zvyšuje riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy. Boli prijaté hlásenia o prípadoch rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich klaritromycín súbežne s týmito statínmi. Ak sa liečbe klaritromycínom nedá vyhnúť, počas liečby sa musí prerušiť liečba lovastatínom alebo simvastatínom.

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi je potrebná opatrnosť. V situáciách, kedy sa súbežnému užívaniu klaritromycínu so statínmi nedá vyhnúť, odporúča sa predpísať najnižšiu registrovanú dávku statínu. Môže sa zvažiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín). Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom myopatie.

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

### **Účinky iných liečiv na klaritromycín**

Liečivá, ktoré indukujú enzým CYP3A (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný), môžu indukovať metabolizmus klaritromycínu. Môže to viesť k subterapeutickým hladinám klaritromycínu spôsobujúcim zníženie účinnosti. Okrem toho môže byť potrebné sledovať plazmatické hladiny induktora CYP3A, ktoré môžu byť zvýšené vďaka inhibícii enzýmu CYP3A klaritromycínom (pozri tiež súhrny charakteristických vlastností podávaných induktorov CYP3A4). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu spôsobilo zvýšenie sérovej hladiny rifabutínu a zníženie sérovej hladiny klaritromycínu spolu so zvýšeným rizikom uveitídy.

O nasledujúcich liečivách je známe alebo existuje podozrenie, že ovplyvňujú koncentrácie klaritromycínu v krvnom obeh; môže byť potrebná úprava dávky klaritromycínu alebo zváženie alternatívnej liečby.

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

Silné induktory metabolického systému cytochrómu P450, ako je efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín, môžu zvýšiť metabolizmus klaritromycínu a tak znížiť plazmatické hladiny klaritromycínu, zatiaľ čo plazmatické hladiny 14-OH-klaritromycínu, metabolitu, ktorý je tiež mikrobiologicky aktívny, sa zvýšia. Keďže mikrobiologický účinok klaritromycínu a 14-OH-

klaritromycínu je rozdielny pre rôzne druhy baktérií, počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmu môže byť zamýšľaný terapeutický účinok oslabený.

#### Etravirín

Etravirín znižoval expozíciu klaritromycínu; avšak koncentrácie aktívneho metabolitu 14-OH – klaritromycínu sa zvýšili. Keďže 14-OH –klaritromycín má znížený účinok voči *Mycobacterium avium complex* (MAC), celkový účinok voči tomuto patogénu môže byť ovplyvnený; preto sa na liečbu MAC majú zvážiť iné alternatívy klaritromycínu.

#### 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 aktívneho metabolitu 14-OH-klaritromycínu. Nie je potrebná úprava dávky klaritromycínu.

#### Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že súbežné podávanie ritonaviru v dávke 200 mg každých osem hodín a klaritromycínu v dávke 500 mg 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 v podstate úplná inhibícia tvorby 14-OH-klaritromycínu. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu by zníženie dávky nemalo byť u pacientov s normálnou funkciou obličiek 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 %. U pacientov, ktorí majú klírens kreatinínu < 30 ml/min 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, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky s inými inhibítormi HIV proteázy vrátane atazanaviru a sakvinaviru (pozri časť uvedenú nižšie, „Obojsmerné liekové interakcie“).

### **Účinok klaritromycínu na iné liečivá**

#### Interakcie založené na CYP3A

Súbežné podávanie klaritromycínu, o ktorom je známe, že inhibuje CYP3A, s liečivami metabolizovanými prevažne prostredníctvom CYP3A, sa môže spájať so zvýšením koncentrácií liečiv, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické účinky, ako aj nežiaduce účinky súbežne podávaného lieku.

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 súbežne 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).

Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom užívaní klaritromycínu s inými liečivami, 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.

Môže byť potrebné zvážiť úpravu dávkovania a ak je to možné, treba u pacientov súbežne liečených klaritromycínom pozorne 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 zoznam nie je úplný) alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, dizopyramid, ibrutinib, metylprednizolón, midazolam (intravenózne),

omeprazol, perorálne antikoagulanciá (napr. warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napr. kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín. Podobný mechanizmus interakcií, na ktorom sa zúčastňujú iné izoenzymy systému cytochrómu P450, sa uplatňuje u fenytoínu, teofylínu a valproátu.

#### 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.

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

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 opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

#### Antiarytmiká

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a chinidínu alebo dizopyramidu sa po uvedení lieku na trh hlásili 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 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 majú monitorovať hladiny glukózy v krvi.

#### 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 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 ( $C_{max}$  o 30 %,  $AUC_{0-24}$  o 89 % a  $t_{1/2}$  o 34 %). Priemerné hodnoty pH v žalúdku počas 24 hodín boli pri podávaní samotného omeprazolu 5,2 a pri súbežnom podávaní omeprazolu s klaritromycínom 5,7.

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy je metabolizovaný, aspoň čiastočne, prostredníctvom CYP3A a CYP3A môže byť súbežným podávaním klaritromycínu inhibovaný. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne spôsobuje zvýšenie expozície inhibítora 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 niektoré z týchto liečiv podávalo súbežne s klaritromycínom. Môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

#### Tolterodín

Primárna cesta metabolizmu tolterodínu je sprostredkovaná izoformou 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6). Avšak u podskupiny populácie, ktorej chýba CYP2D6, bol zistený metabolizmus cestou CYP3A. U tejto podskupiny populácie vedie inhibícia CYP3A k významne vyšším sérovým



koncentráciám tolterodínu. Zníženie dávkovania tolterodínu môže byť potrebné v prítomnosti inhibítorov CYP3A, ako je klaritromycín v populácii slabých CYP2D6 metabolizérov.

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

Pri súbežnom podávaní midazolamu a klaritromycínu vo forme tabliet (500 mg dvakrát denne) sa hodnota AUC midazolamu zvýšila 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu a 7-násobne po jeho perorálnom podaní. Súbežnému podávaniu midazolamu a klaritromycínu vo forme tabliet je nutné sa vyhnúť. Pri intravenóznom podávaní midazolamu a klaritromycínu musí byť pacient starostlivo sledovaný, aby bolo možné upraviť dávku. Podávanie midazolamu orálnou cestou, čím sa dá vyhnúť pre-systémovej eliminácii liečiva, pravdepodobne bude viesť skôr k interakciám podobným tým, ktoré sa pozorovali po intravenóznom podaní midazolamu než ako po perorálnom podaní. Rovnaké opatrenia majú platiť aj pre iné benzodiazepíny, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, 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 sa po uvedení lieku na trh 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 užívaní 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 (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Digoxín

Predpokladá sa, že digoxín je substrátom pre efluxový transportér, P-glykoproteín (Pgp). Je známe, že klaritromycín inhibuje Pgp. Ak sa klaritromycín a digoxín podávajú súbežne, inhibícia Pgp klaritromycínom môže viesť k zvýšenej expozícii digoxínu. V sledovaniach po uvedení lieku na trh boli hlásené zvýšené sérové koncentrácie digoxínu u pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a digoxín. U niektorých pacientov sa prejavili klinické prejavy zodpovedajúce toxicite digoxínu, vrátane potenciálne fatálnych arytmií. Pri súbežnej liečbe pacienta digoxínom a klaritromycínom je potrebné pozorne sledovať sérové koncentrácie digoxínu.

#### Zidovudín

Súbežné perorálne podávanie tabliet klaritromycínu a zidovudínu dospelým pacientom s HIV infekciou môže spôsobiť zníženie koncentrácií zidovudínu v rovnovážnom stave. Nakoľko sa zdá, že klaritromycín interferuje s absorpciou súbežne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá do značnej miery vyhnúť rozložením dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby sa medzi jednotlivými podaniami dodržal 4-hodinový interval. Táto interakcia sa zrejme nevyskytuje u pediatrických pacientov s HIV infekciou, ktorí užívali suspenziu klaritromycínu spolu so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Táto interakcia je nepravdepodobná, keď sa klaritromycín podáva intravenóznou infúziou.

#### Fenytoín a valproát

Vyskytli sa spontánne alebo publikované hlásenia interakcií CYP3A inhibítorov, 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 sérových hladín. Zaznamenali sa zvýšené sérové hladiny.

### **Obojsmerné liekové interakcie**

#### Atazanavir

Klaritromycín aj atazanavir sú substrátmi a inhibítormi CYP3A a existuje dôkaz o obojsmernej liekovej interakcii. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavírom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínu a 70 % zníženiu expozície 14-OH-klaritromycínu s 28 % zvýšením hodnoty AUC atazanavíru. Kvôli širokému terapeutickému oknu klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávok. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 60 ml/min) sa majú dávky klaritromycínu znížiť o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 % s použitím vhodnej liekovej formy klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1000 mg denne sa nemajú podávať s inhibítormi proteázy.

#### Blokátory kalciového kanála

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu s blokátormi kalciového kanála, ktoré sa metabolizujú CYP3A4 (napr. verapamil, amlodipín, diltiazem) sa z dôvodu rizika hypotenzie odporúča opatrnosť. Plazmatické koncentrácie klaritromycínu, ako aj blokátorov kalciového kanála sa v dôsledku interakcie môžu zvýšiť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a verapamil sa pozorovala hypotenzia, bradyarytmie a laktátová acidóza.

#### Itrakonazol

Klaritromycín aj itrakonazol sú substrátmi a inhibítormi 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 zosilneného alebo predĺženého farmakologického účinku.

#### Sakvinavir

Klaritromycín aj sakvinavir sú substrátmi a inhibítormi CYP3A a existuje dôkaz o obojsmernej liekovej interakcii. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) a sakvinavíru (mäkké želatínové kapsuly, 1200 mg trikrát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinavíru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty  $C_{max}$  sakvinavíru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako tie, ktoré sa pozorovali pri podávaní samotného sakvinavíru. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako tie, ktoré sa pozorovali pri podávaní samotného klaritromycínu. Ak sa oba lieky podávajú súbežne obmedzenú dobu a v sledovaných dávkach/liekových formách, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií s mäkkými želatínovými kapsulami nemusia zodpovedať účinkom, ktoré sa pozorujú pri užívaní sakvinavíru vo forme tvrdých želatínových kapsúl. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavírom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri liečbe sakvinavírom/ritonavírom. Pri súbežnom podávaní sakvinavíru s ritonavírom je potrebné zvážiť možné účinky ritonavíru na klaritromycín.

#### 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.

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

### **Gravidita**

Bezpečnosť užívania klaritromycínu počas gravidity nebola stanovená. Na základe rôznych výsledkov zo skúšaní na zvieratách a skúsenosti 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 užívania 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**

K dispozícii nie sú údaje o účinku klaritromycínu na fertilitu u ľudí. Štúdie fertility na potkanoch nepreukázali škodlivé účinky.

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

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch klaritromycínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Predtým, ako budú pacienti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, je potrebné vziať do úvahy možnosť výskytu závratov, vertiga, zmätenosti a dezorientácie, ktoré sa môžu počas liečby objaviť. Zhoršenie zraku a rozmazané videnie môže mať vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### **a. Súhrn profilu bezpečnosti**

Najčastejšie sa bežne vyskytujúce nežiaduce účinky súvisiace s liečbou klaritromycínom u dospelých aj pediatrických pacientov sú abdominálna bolesť, hnačka, nauzea, vracanie a zmeny vnímania chuti. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne mierne a zodpovedajú známemu profilu bezpečnosti makrolidových antibiotík (pozri odstavec b. v časti 4.8).

Počas klinických štúdií nebol medzi pacientami s existujúcou mykobakteriálnou infekciou alebo bez nej žiadny významný rozdiel vo výskyte týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

### **b. Súhrn nežiaducich účinkov v tabuľkovej forme**

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

Reakcie považované za minimálne pravdepodobne súvisiace s klaritromycínom sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a neznáme (nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh; častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti, ak je možné závažnosť zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Neznáme* (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
----------------------------	----------------------------	-----------------------------------	---	--

Infekcie a nákazy			Celulitída <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritída <sup>2</sup> , infekcia <sup>3</sup> , vaginálna infekcia	Pseudomembranózna 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 <sup>5</sup>			Anafylaktoidná reakcia <sup>1</sup> , hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Insomnia	Úzkosť, nervozita <sup>3</sup>	Psychotické poruchy, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, mánia, dezorientácia, halucinácie, nezvyčajné sny
Poruchy nervového systému		Dysgeúzia, bolesť hlavy	Strata vedomia <sup>1</sup> , dyskinéza <sup>1</sup> , závraty, somnolencia <sup>6</sup> , tremor	Konvulzie, ageúzia, parosmia, anosmia, parestézia
Poruchy oka				Zhoršenie zraku, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, poruchy sluchu, tinnitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zástava srdca <sup>1</sup> , atriálna fibrilácia <sup>1</sup> , predĺženie QT intervalu na EKG <sup>1</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitácie	<i>Torsades de pointes</i> , ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia
Poruchy ciev		Vazodilatácia <sup>1</sup>		Krvácanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma <sup>1</sup> , epistaxa <sup>2</sup> , pulmonárny embolizmus <sup>1</sup>	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka, vracanie, dyspepsia, nauzea, abdominálna bolesť	Ezofagitída <sup>1</sup> , gastroezofagálna refluxná choroba <sup>2</sup> , gastritída, proktalgia <sup>2</sup> , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia <sup>4</sup> , zápcha, sucho v ústach, eruktácia, flatulencia,	Akútna pankreatitída, zmena zafarbenia jazyka, zmena zafarbenia zubov
Poruchy pečene a žľových ciest		Zmeny vo výsledkoch testov	Cholestáza <sup>4</sup> , hepatitída <sup>4</sup> ,	Zlyhanie pečene, hepatocelulárna

		funkcie pečene	zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladín gamaglutamyltransferázy <sup>4</sup>	žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, hyperhidróza	Bulózna dermatitída <sup>1</sup> , pruritus, urtikária, 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 eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalové kŕče <sup>3</sup> , muskuloskeletárna stuhnutosť <sup>1</sup> , myalgia <sup>2</sup>	Rabdomyolýza <sup>2,6</sup> , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			Zvýšenie hladín kreatinínu v krvi <sup>1</sup> , zvýšenie hladín močoviny v krvi <sup>1</sup>	Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	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>24</sup> , pyrexia <sup>3</sup> , asténia, bolesť na hrudi <sup>4</sup> , triaška <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Abnormálny pomer albumínu a globulínu <sup>1</sup> , zvýšenie hladín alkalickej fosfatázy v krvi <sup>4</sup> , zvýšenie hladín laktátovej dehydrogenázy v krvi <sup>4</sup>	Zvýšenie INR (International normalised ratio), predĺženie protrombínového času, zmeny zafarbenia moču

<sup>1</sup> nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy prášok na injekčný roztok<sup>2</sup> nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy tablety s predĺženým uvoľňovaním<sup>3</sup> nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy granulát na perorálnu suspenziu<sup>4</sup> nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy tablety s okamžitým uvoľňovaním<sup>5,6</sup> Pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií

\* Pretože tieto reakcie boli hlásené dobrovoľne od populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo určiť ich frekvenciu alebo stanoviť kauzálny vzťah k užívaniu lieku. Odhaduje sa, že expozícia pacientov je vyššia ako 1 miliarda patientských dní liečby klaritromycínom.

### **c. Popis vybraných nežiaducich reakcií**

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

V niektorých prípadoch rabdomyolýzy bol klaritromycín podávaný 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. somnolencia a zmätenosť). Odporúča sa sledovanie pacienta kvôli zosilneným farmakologickým účinkom na CNS (pozri časť 4.5).

Zaznamenali sa zriedkavé prípady výskytu klaritromycínu podávaného vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v stolici. Väčšina z nich sa objavila u pacientov s anatomickou (vrátane ileostómie alebo kolostómie) alebo funkčnou poruchou gastrointestinálneho traktu so skráteným časom prechodu gastrointestinálnym traktom. V niektorých hláseniach sa zvyšky tabliet objavili 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.

Osobitné skupiny pacientov: Nežiaduce účinky u pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri odstavec e).

### **d. Pediatrická populácia**

Klinické štúdie sa uskutočnili u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, ktorým sa podával klaritromycín vo forme pediatrickej suspenzie. Preto deti mladšie ako 12 rokov majú užívať klaritromycín vo forme pediatrickej suspenzie. Neexistuje dostatok údajov na stanovenie dávkovacieho režimu intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov.

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí bude podobná ako u dospelých pacientov.

### **e. Iné osobitné skupiny pacientov**

#### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

U pacientov s AIDS alebo iných pacientov s oslabeným imunitným systémom dlhodobo liečených vyššími dávkami klaritromycínu z dôvodu mykobakteriálnej infekcie bolo často náročné rozlíšiť nežiaduce udalosti pravdepodobne súvisiace s podávaním klaritromycínu od príznakov základného ochorenia vyvolaného vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo pridruženého ochorenia.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u dospelých pacientov liečených celkovými dennými dávkami 1000 mg a 2000 mg klaritromycínu boli: nauzea, vracanie, zmeny vnímania chute, abdominálna bolesť, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, poruchy sluchu, zvýšenia hladín AST (aspartátaminotransferáza) a ALT (alanínaminotransferáza). Ďalšie udalosti objavujúce sa s nízkou frekvenciou zahŕňali dyspnoe, insomniu a sucho v ústach. Výskyt bol porovnateľný ako u pacientov liečených dávkami 1000 mg a 2000 mg, avšak bol zvyčajne 3- až 4-násobne častejší u tých pacientov, ktorí dostávali celkové denné dávky klaritromycínu 4000 mg.

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom boli robené hodnotenia laboratórnych výsledkov analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t.j. najvyššia

a najnižšia hraničná hodnota) pre stanovený test. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % týchto pacientov, ktorí dostávali 1000 mg alebo 2000 mg klaritromycínu denne, mali závažne abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT, abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nízke percento pacientov v týchto dvoch skupinách dávkovania malo tiež zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi. Mierne zvýšený výskyt abnormálnych hodnôt všetkých parametrov, s výnimkou bielych krviniek, sa pozoroval 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 sa dá očakávať, že užitie nadmerného množstva klaritromycínu môže spôsobiť gastrointestinálne príznaky. U jedného pacienta s bipolárnou poruchou v anamnéze, ktorý užil osem gramov klaritromycínu, sa objavila zmena duševného stavu, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

Nežiaduce účinky sprevádzajúce predávkovanie sa majú liečiť včasnou elimináciou neabsorbovaného liečiva a podpornými opatreniami. Tak ako pri iných makrolidoch, nepredpokladá sa, že sérové hladiny klaritromycínu budú výrazne ovplyvnené hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. V prípade predávkovania sa liečba klaritromycínom má ukončiť a majú sa začať ďalšie vhodné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### **Všeobecné vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Makrolidy  
ATC kód: J01FA09

#### Mechanizmus účinku:

Klaritromycín je semisyntetický derivát erytromycínu a jeho antibakteriálny účinok spočíva vo väzbe na 50S ribozomálnu podjednotku citlivých baktérií a potlačení syntézy proteínov. Je vysoko účinný proti širokému spektru aeróbných a anaeróbných grampozitívnych a gramnegatívnych organizmov. Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) klaritromycínu sú zvyčajne dvojnásobne nižšie ako MIC erytromycínu.

14-hydroxy metabolit klaritromycínu má tiež antimikrobiálnu aktivitu. MIC tohto metabolitu je rovnaká alebo dvakrát vyššia ako MIC materskej zlúčeniny, s výnimkou *H.influenzae*, kde 14-hydroxy metabolit je dvojnásobne aktívnejší ako materská zlúčenina.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Klaritromycín je v značnej miere distribuovaný do tkanív a telesných tekutín. Z dôvodu vysokého prieniku do tkanív sú intracelulárne koncentrácie vyššie ako sérové koncentrácie. Najdôležitejšie farmakodynamické parametre na určenie aktivity makrolidov nie sú jednoznačne stanovené. Čas, po ktorý sérová koncentrácia zotrúva nad MIC (T/MIC) môže korelovať s najlepšou účinnosťou klaritromycínu, avšak keďže koncentrácie klaritromycínu dosiahnuté v tkanivách respiračného traktu a tekutinách epitelovej výstelky prekračujú koncentrácie v plazme, použitie parametrov založených na plazmatických koncentráciách môže viesť k nepresnému predvídaniu odpovede na infekcie respiračného traktu.

**Mechanizmus rezistencie:**

Medzi mechanizmy spôsobujúce vznik rezistencie voči makrolidovým antibiotikám patrí zmena cieľového miesta antibiotika alebo modifikácia a/alebo aktívny eflux antibiotika.

Vznik rezistencie môže byť sprostredkovaný chromozómami alebo plazmidmi, rezistencia môže byť indukovaná alebo konštitutívna. Baktérie rezistentné na makrolidy vytvárajú enzýmy, ktoré spôsobujú metyláciu adenínového zvyšku ribozomálnej RNA, čo následne vedie k inhibícii väzby antibiotika na ribozóm.

Mikroorganizmy rezistentné na makrolidy sú spravidla skrížene rezistentné na linkozamidy a streptogramín B v dôsledku metylácie väzbového miesta na ribozóme. Klaritromycín tiež patrí medzi silné induktory tohto enzýmu. Okrem toho majú makrolidy v dôsledku inhibície peptidyltransferázy ribozómov bakteriostatický účinok.

Medzi klaritromycínom, erytromycínom a azitromycínom existuje úplná skrížená rezistencia.

Stafylokoky rezistentné na meticilín a oxacilín (MRSA) a *Streptococcus pneumoniae* rezistentný na penicilín sú rezistentné na všetky v súčasnosti dostupné betalaktámové antibiotiká a makrolidy, ako je klaritromycín.

**Hraničné hodnoty citlivosti**

Podľa EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) boli dňa 20.12.2010 stanovené nasledovné hraničné hodnoty citlivosti pre klaritromycín, oddeľujúce citlivé mikroorganizmy od rezistentných (v.1.2) :

Patogény	Hraničné koncentrácie klaritromycínu v súvislosti s druhom <sup>B,C</sup>	
	Citlivé ≤ (mg/L)	Rezistentné > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>	0,25	0,5
Iné streptokoky	Nedostatočne preukázané	Nedostatočne preukázané
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Grampozitívne anaeróbne mikroorganizmy (okrem <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Gramnegatívne anaeróbne mikroorganizmy	-	-
Hraničné koncentrácie, ktoré nesúvisia s druhom <sup>A</sup>	Nedostatočne preukázané	Nedostatočne preukázané

A. Hraničné hodnoty citlivosti, ktoré nesúvisia s druhom sú stanovené prevažne na základe údajov podľa vzťahu medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou a sú nezávislé od distribúcie MIC špecifických druhov. Používajú sa len pri druhoch, ktoré nie sú uvedené v tabuľke alebo v poznámkach pod tabuľkou. Avšak farmakodynamické údaje pre stanovenie hraničných hodnôt citlivosti, ktoré nesúvisia s druhom, pre makrolidy, linkozamidy a streptogramíny nie sú rozsiahle a preto sa označujú ako nedostatočne preukázané.

B. Erytromycín sa môže použiť na stanovenie citlivosti uvedených baktérií na iné makrolidy ako je azitromycín, klaritromycín a roxitromycín.

C. Klaritromycín sa používa na eradikáciu *H. pylori* (MIC ≤0,25 mg/l pre izoláty divokého typu).



D. Korelácia medzi MIC makrolidov pre *H. influenzae* a klinickým výsledkom je slabá. Preto sú hraničné hodnoty citlivosti pre makrolidy a príbuzné antibiotiká nastavené na divoké typy *H. influenzae*.

„Nedostatočne preukázané“ znamená, že nie je dostatočne preukázané, že daný druh je dobrým cieľom pre liečbu liekom.

Klaritromycín sa používa na eradikáciu *H. pylori*; minimálna inhibičná koncentrácia (MIC)  $\leq 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  bola stanovená ako hraničná hodnota citlivosti Inštitútom pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).

### Citlivosť

Výskyt získanej rezistencie u vybraných druhov môže byť rozdielny v závislosti od geografickej polohy a času a najmä pri liečbe závažných infekcií je vhodné sledovať lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

<b>Bežne citlivé druhy</b>
Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> skupiny F Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Anaeróbnne mikroorganizmy <i>Clostridium</i> spp. iné ako <i>C. difficile</i> Iné mikroorganizmy <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophila psitacci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>
Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy <i>Enterococcus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i> (metecilín-citlivé a metecilín-rezistentné+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus</i> skupiny A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Helicobacter pylori</i> Anaeróbnne mikroorganizmy <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Prirodzene rezistentné mikroorganizmy</b>
Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaeróbnne mikroorganizmy <i>Fusobacterium</i> spp.

Iné mikroorganizmy

*Mycobacterium tuberculosis*

#  $\geq$  ako 10% rezistencia aspoň v jednej krajine Európskej únie

\* Druhy, proti ktorým bola dokázaná účinnosť počas klinických testovaní (ak sú citlivé)

+ Uvedené druhy, pri ktorých sa pozoroval vysoký stupeň rezistencie (to znamená vyšší ako 50%) v jednej alebo viacerých oblastiach/krajine/regióne (regiónoch) Európskej únie

§ Hraničné hodnoty citlivosti pre makrolidy a príbuzné antibiotiká sú nastavené na divoké typy *H. influenzae*.

### Ďalšie informácie

Citlivosť a rezistencia *Streptococcus pneumoniae* a *Streptococcus* spp. na klaritromycín sa môže určiť testovaním erytromycínu.

Najdostupnejšia klinická skúsenosť z kontrolovaných randomizovaných klinických skúšok naznačuje, že pri podávaní klaritromycínu v dávke 500 mg dvakrát denne v kombinácii s iným antibiotikom, napr. amoxicilínom alebo metronidazolom a napr. omeprazolom (podávaným v schválených dávkach) počas 7 dní sa dosiahol  $> 80\%$  pomer eradikácie *H. pylori* u pacientov s gastroduodenálnymi vredmi. Tak ako sa očakávalo, signifikantne nižšie pomery eradikácie sa pozorovali u pacientov s východiskovými izolátmi *H. pylori* rezistentnými na metronidazol. Preto sa pri výbere vhodnej kombinovanej liečby na eradikáciu *H. pylori* musí vziať do úvahy lokálna informácia o výskyte rezistencie a lokálnych terapeutických nariadeniach. Okrem toho sa u pacientov s perzistentnou infekciou, potenciálnym rozvojom sekundárnej rezistencie na antimikrobiálne agens (u pacientov s primárne citlivými kmeňmi) musí zvážiť nová terapeutická liečebná schéma.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Klaritromycín sa rýchlo a dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu - primárne v jejúne - ale po perorálnom podaní podlieha rozsiahlemu „first pass“ metabolizmu. Absolútna biologická dostupnosť po podaní 250 mg tablety klaritromycínu je približne 50%. Potrava môže mierne spomaliť absorpciu, ale neovplyvňuje mieru biologickej dostupnosti. Preto sa klaritromycín tablety môžu podávať bez ohľadu na príjem potravy. Kvôli jeho chemickej štruktúre (6-O-metylerytromycín) je klaritromycín úplne rezistentný k degradácii v žalúdočnej kyseline. Maximálne plazmatické hladiny 1-2  $\mu\text{g/ml}$  klaritromycínu sa pozorovali u dospelých po perorálnom podaní 250 mg dvakrát denne. Po podaní 500 mg klaritromycínu dvakrát denne bola maximálna plazmatická hladina 2,8  $\mu\text{g/ml}$ .

Po podaní klaritromycínu 250 mg dvakrát denne mikrobiologicky účinný 14-hydroxymetabolit dosahoval maximálne plazmatické koncentrácie 0,6  $\mu\text{g/ml}$ . Rovnovážny stav sa dosiahne do 2 dní po podávaní.

### Distribúcia

Klaritromycín dobre vstupuje do mnohých orgánov, pričom dosahuje distribučný objem 200-400 l. Klaritromycín dosahuje v niektorých tkanivách koncentrácie, ktoré sú niekoľkonásobne vyššie ako hladiny liečiva v obehu. Zvýšené hladiny možno pozorovať v tonzilárnom a pľúcnom tkanive. Klaritromycín tiež preniká do žalúdočnej sliznice.

Klaritromycín sa pri terapeutických dávkach približne zo 70% viaže na plazmatické proteíny.

### Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa rýchlo a extenzívne metabolizuje v pečeni. Metabolizmus v pečeni zahŕňa systém cytochrómu P450. Sú popísané tri metabolity: N-demetylklaritromycín, dekladinozylklaritromycín a 14-hydroxyklaritromycín.

Farmakokinetika klaritromycínu je nelineárna z dôvodu saturácie pečeneového metabolizmu pri vysokých dávkach. Eliminačný polčas sa zvyšuje z 2-4 hodín po podaní 250 mg klaritromycínu

dvakrát denne na 5 hodín po podaní 500 mg klaritromycínu dvakrát denne. Počas aktívneho 14-hydroxymetabolitu je v rozmedzí 5-6 hodín po podaní 250 mg klaritromycínu dvakrát denne.

Približne 20-40% klaritromycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom. Tento podiel narastá so zvyšovaním dávky. Okrem toho, 10%-15% sa vylúči močom vo forme 14-hydroxymetabolitu. Zvyšok sa vylúči stolicou. Pri insuficiencii obličiek sú plazmatické hladiny klaritromycínu zvýšené, ak sa dávka neznižuje.

Celkový plazmatický klírens sa stanovil približne na 700 ml/min (11,7 ml/s) s renálnym klírensom približne 170 ml/min (2,8 ml/s).

#### *Špeciálne skupiny pacientov*

Poškodenie obličiek: znížená funkcia obličiek pri renálnej insuficiencii spôsobuje zvýšené plazmatické hladiny klaritromycínu a aktívneho metabolitu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V 4-týždňových štúdiách na zvieratách sa zistilo, že toxicita klaritromycínu závisí od dávky a dĺžky liečby. U všetkých druhov sa prvé znaky toxicity pozorovali v pečeni, kde sa po 14 dňoch u psov a opíc pozorovali lézie. Systémové hladiny liečiva, ktoré viedli k tejto toxicite nie sú detailne známe, ale toxické dávky (300 mg/kg/deň) boli zreteľne vyššie ako sú odporúčané terapeutické dávky pre ľudí. Ďalšie postihnuté tkanivá sa týkajú žalúdka, stítnej žľazy a iných lymfoidných tkanív, ako aj obličiek. Pri podobných terapeutických dávkach sa začervenanie spojiviek a slzenie objavili len u psov. Pri dávke 400 mg/kg/deň sa u niektorých psov a opíc vyskytol zákal rohovky a/alebo edém. *In vitro* a *in vivo* štúdie nepreukázali genotoxický potenciál klaritromycínu.

V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách s klaritromycínom sa nezistili žiadne mutagénne účinky. Štúdie reprodukčnej toxicity ukázali, že podávanie klaritromycínu v 2-násobných klinických dávkach králikom (i.v.) a 10-násobných klinických dávkach opiciam (p.o.) spôsobilo zvýšený výskyt spontánnych potratov. Tieto dávky súviseli s toxicitou pre matku. Žiadne embryotoxické ani teratogénne účinky sa vo všeobecnosti nezistili v štúdiách u potkanov. Kardiovaskulárne malformácie sa však pozorovali v dvoch štúdiách u potkanov liečených dávkami 150 mg/kg/deň. U myši pri 70-násobných klinických dávkach sa vyskytol rázštep podnebia s rôznou incidenciou (3-30%).

Klaritromycín bol dokázaný v mlieku dojčiacich zvierat.

U 3-dňových myši a potkanov hodnoty LD<sub>50</sub> dosiahli približne polovicu hodnôt u dospelých zvierat. U mláďat sa prejavil podobný profil toxicity ako u dospelých zvierat, hoci v niektorých štúdiách bola hlásená zvýšená nefrotoxicita u novorodencov potkanov. U mláďat sa tiež zistilo mierne zníženie počtu erytrocytov, krvných doštičiek a leukocytov.

Klaritromycín nebol testovaný na karcinogenicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
povidón  
stearát horečnatý (E572)  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E551)  
mastenec (E553b)

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza (E464)  
propylénglykol (E1520)  
oxid titaničitý (E171)  
hyprolóza (E463)  
sorbitan-oleát (E494)  
chinolínová žltá (E104)  
vanilín

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC alumíniový blister

Veľkosti balenia:

*LEKOKLAR 250 mg filmom obalené tablety*: 7, 10, 12, 14 alebo 21 filmom obalených tabliet

*LEKOKLAR 500 mg filmom obalené tablety*: 7, 10, 14 alebo 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubl'ana  
Slovinsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

15/0730/11-S

15/0731/11-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. októbra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

August 2024