SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lekoklar XL 500 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Svetlookrová až žltá oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta, na jednej strane vyrytý nápis 500, na druhej strane CXL.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klaritromycín je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu nasledujúcich infekcií, pokiaľ sú vyvolané baktériami citlivými na klaritromycín (pozri časti 4.4 a 5.1).
- bakteriálne infekcie dolných dýchacích ciest ako akútna bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy a pneumónia
- bakteriálne infekcie horných dýchacích ciest ako sinusitída a faryngitída

Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov a starší:
Odporúčaná denná dávka lieku je jedna 500 mg tableta.
Liečba vysokými dávkami (závažné infekcie): odporúčaná dávka sa pri závažných infekciách môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne.

Deti mladšie ako 12 rokov
Lekoklar XL nie je vhodný na liečbu u detí mladších ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Pre týchto pacientov sú dostupné iné liekové formy (napr. suspenzie). Klinické skúšania s použitím suspenzie klaritromycínu sa vykonali u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov.

Pre deti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 30 kg sa používa dávka pre dospelých a dospievajúcich.

Bezpečnosť použitia klaritromycínu u detí mladších ako 6 mesiacov sa nestanovila.

Starší pacienti
Dávka ako u dospelých.

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

Keďže tableta s riadeným uvoľňovaním sa nedá deliť, dennú dávku 500 mg nie je možné znížiť a preto táto skupina pacientov nemá užívať klaritromycín vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním (pozri časť 4.3).

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

Dĺžka liečby
Dĺžka liečby klaritromycínom závisí od klinického stavu pacienta. Dĺžku liečby určuje vždy lekár.
Zvyčajná dĺžka liečby je 6 až 14 dní.
Liečba má pokračovať najmenej ešte 2 dni po ustúpení symptómov.
Pri infekciách spôsobených betahemolytickými streptokokmi má liečba trvať najmenej 10 dní, aby sa predišlo komplikáciám ako reumatická horúčka a glomerulonefritída.

Spôsob podávania
Klaritromycín sa môže podávať nezávisle od jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Keďže denná dávka 500 mg sa nedá znížiť, klaritromycín vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním je kontraindikovaný u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min. Táto skupina pacientov môže užívať všetky ostatné liekové formy.

Súbežné podávanie klaritromycínu a akéhokoľvek z nasledujúcich liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid, 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 (vrodeného alebo preukázaného získaného predĺženého 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 reduktázy (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).

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

Klaritromycín nesmú užívať pacienti, ktorí trpia závažným zlyhávaním pečene v kombinácii s poškodením obličiek.

Tak ako pri iných silných inhibítoroch CYP3A4, Lekoklar XL nesmú užívať pacienti, ktorí užívajú kolchicín (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekári nesmú predpísať klaritromycín gravidným ženám bez toho, aby starostlivo zvážili pomer prínosu a rizika, 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 vylučuje hlavne pečeňou. Preto je pri podávaní tohto 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 žltačkou 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 existujúce 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, žltačka, 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 fatálnu 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 užívaní 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 midazolam podávaný intravenózne alebo orálne (bukálne) sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

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 a hypomagneziémiou (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 vznikajúcu 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 nozokomiálnou pneumóniou 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. z dôvodu alergie), liekom prvej voľby môžu byť iné antibiotiká, ako je klindamycín. V súčasnosti sa uvažuje, že makrolidy zohrávajú úlohu len pri niektorých infekciách kože a mäkkých tkanív, ako sú infekcie 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 eozinofíliou a so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), sa má liečba klaritromycínom okamžite prerušiť a musí sa bezodkladne začať s náležitou liečbou.

Klaritromycín sa má používať s opatrnosťou pri jeho súbežnom podávaní s liekmi, ktoré indukujú enzým CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Inhibítory HMG-CoA reduktázy (statíny)
Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebná opatrnosť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a statíny bola hlásená rabdomyolýza.
Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom myopatie.

V situáciách, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Môže sa zvážiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín).

Perorálne antidiabetiká/inzulín
Súbežné užívanie klaritromycínu a perorálnych antidiabetík (ako sulfonylmočovina) a/alebo inzulínu môže spôsobiť výraznú hypoglykémiu.
Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy (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 majú pravidelne sledovať.

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid 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 užívajúcich klaritromycín súbežne s pimozidom (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 jednom skúšaní 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 centrálneho nervového systému. Súbežné podávanie klaritromycínu a týchto námeľových alkaloidov 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).

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

Inhibítory HMG-CoA reduktázy (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 hlásené prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich klaritromycín súbežne s týmito statínmi. Ak je liečba klaritromycínom nevyhnutná, musí sa počas nej prerušiť liečba lovastatínom alebo simvastatínom.

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi je potrebná opatrnosť. V situáciách, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Môže sa zvážiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín). Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom a príznakom myopatie.

Účinky iných liekov 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 sa predpokladá, že ovplyvňujú koncentrácie cirkulujúceho klaritromycínu. Môže byť potrebná úprava dávky klaritromycínu alebo zváženie alternatívnej liečby.

Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín
Silné induktory 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-hydroxyklaritromycínu, metabolitu, ktorý je tiež mikrobiologicky účinný, sa zvýšia. Keďže mikrobiologický účinok klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu je rozdielny pre rôzne druhy baktérií, počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmu môže byť zamýšľaný terapeutický účinok oslabený.

Etravirín
Etravirín znižuje expozíciu klaritromycínom; avšak koncentrácia aktívneho metabolitu 14-hydroxyklaritromycínu sa zvyšuje. Keďže 14-hydroxyklaritromycín znižuje účinok voči *Mycobacterium avium complex* (MAC), celková účinnosť voči tomuto patogénu môže byť ovplyvnená; 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 poškodením obličiek sa má zvážiť nasledujúca úprava dávky: 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 ritonavirom.

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

Účinok 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 tohto liečiva, 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 pri súbežnej liečbe 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 u pacientov liečených inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, používať s opatrnosťou, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo, ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný.

Môže byť potrebné zvážiť úpravu dávky a ak je to možné, treba u pacientov súbežne liečených klaritromycínom pozorne sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A.

O nasledujúcich liečivách alebo skupinách liečiv je známe alebo sa predpokladá, že sú metabolizované rovnakým izoenzýmom CYP3A (ale zoznam nie je úplný): alprazolam, astemizol, karbamazepín, cilostazol, cisaprid, cyklosporín, dizopyramid, ergotové alkaloidy, ibrutinib, lovastatín, metylprednizolón, midazolam, omeprazol, perorálne antikoagulanciá (napr. warfarín, rivaroxabán, apixabán, pozri časť 4.4), atypické antipsychotiká (napr. kvetiapín), pimozid, chinidín, rifabutín, sildenafil, simvastatín, sirolimus, takrolimus, terfenadín, triazolam a vinblastín. Podobný mechanizmus interakcií, na ktorom sa zúčastňujú iné izoenzýmy 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 CYP3A4, 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 liekmi sa má sledovať EKG kvôli predĺženiu QT intervalu. Počas liečby klaritromycínom sa majú sledovať sérové hladiny chinidínu a dizopyramidu.

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.

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

Perorálne antidiabetiká/inzulín
Pri užívaní niektorých antidiabetík ako nateglinid a repaglinid môže dôjsť k inhibícii enzýmu CYP3A4 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. CYP3A môže byť súbežným podávaním klaritromycínu inhibovaný. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne spôsobuje zvýšenie expozície inhibítoru fosfodiesterázy. Pri súbežnom podávaní s klaritromycínom treba zvážiť zníženie dávok sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

Teofylín, karbamazepín
Výsledky klinických skúšaní preukázali mierne, ale štatisticky významné ($p \leq 0,05$) zvýšenie cirkulujúcich hladín teofylínu alebo karbamazepínu, ak sa tieto liečivá podávali 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 dávky tolterodínu môže byť potrebné v prítomnosti inhibítorov CYP3A, ako je klaritromycín v populácii slabých CYP2D6 metabolizérov.

Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)
Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa zvýšila hodnota AUC midazolamu 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu. Pri súbežnom

intravenóznom podávaní midazolamu s klaritromycínom je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli možnej úprave dávkovania. 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 upozornenie tiež platí 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 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

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

Digoxín
Predpokladá sa, že digoxín je substrátom pre efluxný 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. Aj po uvedení lieku na trh boli hlásené zvýšené sérové koncentrácie digoxínu u pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a digoxín. U niektorých pacientov sa objavili klinické príznaky zhodné s toxicitou 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 koncentrácie 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 dávkami dodržal 4-hodinový interval. Táto interakcia sa zrejme nevyskytuje u pediatrických pacientov s HIV infekciou, ktorí užívajú suspenziu klaritromycínu súbežne 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 liekmi, u ktorých sa nepredpokladá metabolizmus prostredníctvom CYP3A (napr. fenytoín a valproát). Ak sa tieto lieky 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 bola dokázaná 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 hodnoty AUC atazanaviru. Kvôli širokému terapeutickému oknu klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné

zníženie dávok. U pacientov so stredne závažným poškodením 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 bola dokázaná obojsmerná lieková interakcia. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly, 1200 mg trikrát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty C_{max} sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako tie, ktoré sa pozorovali pri podávaní samotného sakvinaviru. 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 dávky. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií s mäkkými želatínovými kapsulami nemusia zodpovedať účinkom, ktoré sa pozorujú pri užívaní sakvinaviru vo forme tvrdých želatínových kapsúl. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavirom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri liečbe sakvinavirom/ritonavirom. Pri súbežnom podávaní sakvinaviru s ritonavirom je potrebné zvážiť možné účinky ritonaviru na klaritromycín (pozri časť 4.5).

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 fertlity 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 alebo 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

Súhrn profilu bezpečnosti
Najčastejšie bežne sa 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.

Počas klinických skúšaní nebol medzi pacientmi s existujúcou mykobakteriálnou infekciou alebo bez nej žiadny signifikantný rozdiel vo výskyte týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Zoznam nežiaducich účinkov
V nasledujúcom zozname sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 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.

Infekcie a nákazy
Menej časté: Celulitída[1], kandidóza, gastroenteritída[2], infekcia[3], vaginálna infekcia
Neznáme:* Pseudomembranózna kolitída, eryzipel

Poruchy krvi a lymfatického systému
Menej časté: Leukopénia, neutropénia[4], trombocytémia[3], eozinofília[4]
Neznáme:* Agranulocytóza, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému
Menej časté: Anafylaktoidná reakcia[1], hypersenzitivita
Neznáme:* Anafylaktická reakcia, angioedém

Poruchy metabolizmu a výživy
Menej časté: Anorexia, znížená chuť do jedla

Psychické poruchy
Časté: Insomnia
Menej časté: Úzkosť, nervozita[3]
Neznáme:* Psychotické poruchy, stav zmätenosti[5], depersonalizácia, depresia, dezorientácia,

halucinácie, nezvyčajné sny, mánia

Poruchy nervového systému
Časté: Dysgeúzia, bolesť hlavy, zmena vnímania chuti
Menej časté: Strata vedomia[1], dyskinéza[1], závraty, somnolencia[5], tras
Neznáme:* Kŕče, ageúzia, parosmia, anosmia, parestézia

Poruchy oka
Neznáme: Zhoršenie zraku, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu
Menej časté: Vertigo, poruchy sluchu, tinnitus
Neznáme:* Hluchota

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Menej časté: Zástava srdca[1], atriálna fibrilácia[1], predĺženie QT intervalu na EKG, extrasystoly[1], palpitácie
Neznáme: Torsades de pointes*, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia

Poruchy ciev
Menej časté: Vazodilatácia[1]
Neznáme:* Krvácanie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Menej časté: Astma[1], epistaxa[2], pulmonálny embolizmus[1]

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté: Hnačka, vracanie, dyspepsia, nauzea, abdominálna bolesť
Menej časté: Ezofagitída[1], gastroezofageálna refluxná choroba[2], gastritída, proktalgia[2], stomatitída, glositída, abdominálna distenzia[4], zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia
Neznáme:* Akútna pankreatitída, zmena zafarbenia jazyka, zmena zafarbenia zubov

Poruchy pečene a žlčových ciest
Časté: Nezvyčajné výsledky testov funkcie pečeňe
Menej časté: Cholestáza[4], hepatitída[4], zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladín gamaglutamyltransferázy[4]
Neznáme:* Zlyhanie pečene, hepatocelulárna žltačka

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: Vyrážka, hyperhidróza
Menej časté: Bulózna dermatitída[1], pruritus, urtikária, makulopapulárna vyrážka[3]
Neznáme:* Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková vyrážka s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (DRESS)), akné

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Menej časté: Svalové kŕče[3], muskuloskeletálna stuhnutosť[1], myalgia[2]
Neznáme:* Rabdomyolýza[2,6], myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest
Menej časté: Zvýšenie hladín kreatinínu v krvi[1], zvýšenie hladín močoviny v krvi[1]
Neznáme:* Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Veľmi časté: Flebitída v mieste podania injekcie[1]

Časté: Bolesť v mieste podania injekcie[1], zápal v mieste podania injekcie[1]
Menej časté: Nevoľnosť[4], pyrexia[3], asténia, bolesť na hrudi[4], triaška[4], únava[4]

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Menej časté: Zmeny v pomere albumínu a globulínu[1], zvýšenie hladín alkalickej fosfatázy v krvi[4], zvýšenie hladín laktátovej dehydrogenázy v krvi[4]
Neznáme:* Zvýšenie INR (International normalised ratio), predĺženie protrombínového času, zmeny zafarbenia moču

[1] nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy prášok na injekčný roztok
[2] nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy tablety s predĺženým uvoľňovaním
[3] nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy granulát na perorálnu suspenziu
[4] nežiaduce reakcie hlásené len pri podávaní liekovej formy tablety s okamžitým uvoľňovaním
[5,6] 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 pacienta je vyššia ako 1 milión pacientských dní liečby klaritromycínom.*

Popis vybraných nežiaducich reakcií
Flebitída v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie a zápal v mieste podania injekcie sú špecifické pre intravenóznu 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. suspenziu) alebo iným antibiotikom.

Osobitné skupiny pacientov
Nežiaduce reakcie u pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri časť *Iné osobitné skupiny pacientov*).

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.

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

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 chuti, abdominálna bolesť, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, poruchy sluchu, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT). Ďalšie udalosti objavujúce sa s nízkou frekvenciou zahŕňajú 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 sa hodnotili laboratórne výsledky 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 dávok malo tiež zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi. Mierne zvýšený výskyt nezvyčajných hladín 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 je možné očakávať, že užitie veľkých množstiev klaritromycínu môže spôsobiť gastrointestinálne príznaky. U jedného pacienta s bipolárnou poruchou v anamnéze, ktorý užil 8 g klaritromycínu, sa objavila zmena duševného stavu, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa majú liečiť včasnou elimináciou neabsorbovaného liečiva a podpornými opatreniami. Podobne ako v prípade iných makrolidov nemožno očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výrazne ovplyvnili sérové hladiny klaritromycínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, makrolidy, linkozamidy a streptogramíny, 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 aeróbnych a anaeróbnych grampozitívnych a gramnegatívnych organizmov. Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) klaritromycínu sú zvyčajne dvojnásobne nižšie ako MIC erytromycínu.

14-hydroxymetabolit klaritromycínu má tiež antimikrobiálnu aktivitu. MIC tohto metabolitu je rovnaká alebo dvakrát vyššia ako MIC materskej zlúčeniny, s výnimkou *Haemophilus influenzae*, kde 14-hydroxymetabolit je dvojnásobne účinnejší 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, počas ktorého sérová koncentrácia zotrváva nad MIC (T/MIC) môže korelovať s najvyššou účinnosťou klaritromycínu, avšak i keď koncentrácie klaritromycínu dosiahnuté v tkanivách respiračného traktu a tekutinách epitelovej výstelky prekračujú koncentrácie v plazme, použitie parametrov založených na plazmatických koncentráciách môže viesť k nesprávnemu určeniu presnej odpovede infekcií respiračného traktu.

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

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 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 stanovené nasledovné hraničné hodnoty citlivosti pre klaritromycín, oddeľujúce citlivé mikroorganizmy od rezistentných:

	Hraničné koncentrácie klaritromycínu v súvislosti s druhom	
Patogény	**Citlivé ≤ (mg/l)**	**Rezistentné > (mg/l)**
Enterobacteriaceae	-	-
Pseudomonas spp.	-	-
Acinetobacter spp.	-	-
Staphylococcus spp. [1]	1	2
Enterococcus spp.	-	-
Streptococcus skupiny A, B, C, G[1]	0,25	0,5
Streptococcus pneumoniae[1]	0,25	0,5
Skupina viridujúcich streptokokov	Nedostatočne preukázané	Nedostatočne preukázané
Haemophilus influenzae [2]	Poznámka	Poznámka
Moraxella catarrhalis[1]	0,25	0,5
Neisseria gonorrhoeae	-	-
Neisseria meningitidis	-	-
Grampozitívne anaeróbne mikroorganizmy (okrem *Clostridium difficile*)	-	-
Gramnegatívne anaeróbne mikroorganizmy	-	-

Helicobacter pylori [3]	0,25	0,5
Campylobacter jejuni a *coli*[4]	Poznámka	Poznámka
Kingella kingae[5]	0,5	0,5
Farmakokinetické/farmakodynamické hraničné koncentrácie (nesúvisiace s druhom)	Nedostatočne preukázané	Nedostatočne preukázané

[1]Erytromycín sa môže použiť na stanovenie citlivosti na azitromycín, klaritromycín a roxitromycín.
[2] Klinický dôkaz o účinnosti makrolidov v liečbe respiračných infekcií vyvolaných *H. influenzae* je nejednoznačný vzhľadom na vysokú mieru spontánnych vyliečení. Ak je potrebné otestovať akékoľvek makrolidové antibiotikum proti tomuto druhu, majú sa použiť epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) na určenie kmeňov so získanou rezistenciou. ECOFF hodnoty pre liečivá sú : azitromycín 4 mg/l, klaritromycín 32 mg/l, erytromycín 16 mg/l a telitromycín 8 mg/l. K dispozícii nie sú dostatočné údaje na stanovenie ECOFF pre roxitromycín.
[3]Hraničné hodnoty citlivosti sú založené na epidemiologických hraničných hodnotách (ECOFF), ktoré odlišujú izoláty divokého typu od tých so zníženou citlivosťou.
[4]Erytromycín sa môže používať na stanovenie citlivosti na azitromycín a klaritromycín.
[5]Citlivosť sa môže určiť podľa citlivosti na erytromycín.
Nedostatočne preukázané: Nie je dostatočne preukázané, že mikroorganizmus alebo skupina mikroorganizmov sú vhodným cieľom pre liečbu daným liečivom. Môže byť hlásená minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) s poznámkou, ale bez sprievodnej kategorizácie na citlivé (S, susceptible), stredne citlivé (I, intermediate) alebo rezistentné (R, resistant).

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

Citlivosť
Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhov môže kolísať v závislosti od geografickej polohy a času a predovšetkým pri liečbe závažných infekcií sú potrebné lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Bežne citlivé druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy *Corynebacterium diphteriae* *Streptococcus* skupiny F Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy *Bordetella pertussis* *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaeróbne mikroorganizmy *Clostridum* spp. iné ako *C. difficile* Iné mikroorganizmy *Chlamydia trachomatis* *Chlamydia pneumoniae* *Chlamydophila psitacci* *Mycoplasma pneumoniae* *Mycobacterium* spp.
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia[#]
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy *Enterococcus* spp. + *Staphylococcus aureus* (meticilín-citlivé a meticilín-rezistentné+)

Staphylococcus epidermidis +
Streptococcus skupiny A, B, C, G*
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae+*
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
Haemophilus infuenzae §
Helicobacter pylori
Anaeróbne mikroorganizmy
Bacteroides spp.
Peptococcus/Peptostreptococcus spp.
Prirodzene rezistentné mikroorganizmy
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Anaeróbne mikroorganizmy
Fusobacterium spp.
Iné mikroorganizmy
Mycobacterium tuberculosis

[#] ≥ 10 % rezistencia najmenej v jednej krajine Európskej únie
* Druhy, proti ktorým bola dokázaná účinnosť počas klinických testovaní (ak sú citlivé)
\+ Druhy, pri ktorých sa pozoroval vysoký stupeň rezistencie (to znamená vyšší ako 50 %) v jednej alebo viacerých oblastiach/krajinách/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.

Najdostupnejšie klinické skúsenosti z kontrolovaných randomizovaných klinických skúšaní naznačujú, 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 prevalencii rezistencie a lokálnych terapeutických nariadeniach.
Okrem toho sa u pacientov s perzistentnou infekciou, potenciálnym rozvojom sekundárnej rezistencie na antimikrobiálnu látku (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 metabolizmu prvého prechodu pečeňou. Absolútna biologická dostupnosť po podaní 250 mg tablety klaritromycínu je približne 50 %.

Potrava môže mierne spomaliť absorpciu, ale neovplyvňuje mieru biologickej dostupnosti. Preto sa tablety klaritromycínu môžu podávať bez ohľadu na príjem potravy. Kvôli jeho chemickej štruktúre (6-O-metylerytromycín) je klaritromycín úplne rezistentný voči degradácii žalúdočnou kyselinou. Maximálne plazmatické hladiny 1 - 2 μg/ml klaritromycvnu sa pozorovali u dospelých po perorálnom

podaní 250 mg dvakrát denne. Po podaní 500 mg klaritromycínu dvakrát denne bola maximálna plazmatická hladina 2,8 µg/ml.

Po podaní klaritromycínu 250 mg dvakrát denne mikrobiologicky účinný 14-hydroxymetabolit dosahoval maximálne plazmatické koncentrácie 0,6 µg/ml. Rovnovážny stav sa dosiahne do 2 dní podávania.

Distribúcia
Klaritromycín dobre prestupuje 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 tonziliárnom 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 popísane tri metabolity: N-demetylklaritromycín, dekladinozylklaritromycín a 14-hydroxyklaritromycín.

Farmakokinetika klaritromycínu je nelineárna z dôvodu saturácie pečeňového cytochrómu P450 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. Polčas aktívneho 14-hydroxymetabolitu je v rozmedzí 5 - 6 hodín po podaní 250 mg klaritromycínu dvakrát denne.

Približne 20 - 40 % klaritromycínu sa vylúči v nezmenej 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 nezníži.
Celkový plazmatický klírens je približne 700 ml/min (11,7 ml/s) s renálnym klírensom približne 170 ml/min (2,8 ml/s).

Osobitné skupiny pacientov
Poškodenie obličiek: znížená funkcia obličiek pri renálnej insuficiencii spôsobuje zvýšené plazmatické hladiny klaritromycínu a jeho 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 zvierat 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* a *in vivo* štúdiách s klaritromycínom sa nezistili 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 na potkanoch. Kardiovaskulárne malformácie sa však pozorovali v dvoch štúdiách na potkanoch liečených dávkami

150 mg/kg/deň. U myší pri 70-násobných klinických dávkach sa vyskytol rázštep podnebia s rôznou incidenciou (3 - 30 %).

Klaritromycín bol dokázaný v mlieku dojčiacich zvierat.

U trojdňových myší a potkanov hodnoty LD_{50} 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.

Karcinogenita klaritromycínu sa nehodnotila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylmetylcelulóza
glycerol-tribehenát
povidón
mikrokryštalická celulóza
kyselina stearová
koloidný oxid kremičitý
stearát vápenatý
mastenec
polysorbát 80
hydroxypropylcelulóza
makrogol 400
žltý oxid železitý E 172
oxid titaničitý E 171
vanilková aróma

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister

5, 7, 10 a 14 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 REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0092/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024