

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Clarithromycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg klaritromycínu vo forme laktobionátu klaritromycínu.

Po rekonštitúcii a riedení podľa pokynov obsahuje finálny infúzny roztok 2 mg/ml klaritromycínu vo forme laktobionátu klaritromycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až takmer biely koláč alebo prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Klaritromycín je určený dospelým a deťom starším ako 12 rokov.

Klaritromycín je indikovaný na parenterálnu liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na toto liečivo (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútne vzplanutie chronickej bronchitídy
- pneumónia získaná v komunitě
- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- streptokoková faryngitída a tonzilitída
- infekcie kože a mäkkých tkanív

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Intravenózna liečba sa má podávať 2 až 5 dní vážne chorým pacientom a má byť nahradená perorálnou liečbou klaritromycínom kedykoľvek je to možné a určí tak lekár. Celková dĺžka liečby klaritromycínom nemá presiahnuť 14 dní.

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka lieku Clarithromycin hameln je 1000 mg denne, rozdelená na dve 500 mg dávky. Liek sa musí správne nariediť podľa opisu uvedeného nižšie.

##### *Pediatrická populácia*

Deti staršie ako 12 rokov: Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Deti do 12 rokov: Clarithromycin hameln sa neodporúča použiť u detí mladších ako 12 rokov.

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 (granulát na perorálnu suspenziu). Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacej schémy intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii.

#### *Osobitná skupina pacientov*

##### *Staršie osoby*

Dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min je potrebné dávku klaritromycínu znížiť na polovicu.

##### Spôsob podávania

Liek je určený iba na intravenózne podanie.

Pokyny na rekonštitúciu/riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Clarithromycin hameln je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na makrolidové antibiotiká.
- Súbežné podávanie klaritromycínu a námeľových alkaloidov (napr. ergotamínu alebo dihydroergotamínu) je kontraindikované, pretože môže viesť k ergotamínovej toxicite (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie klaritromycínu a ktoréhokoľvek z nasledujúcich liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín, pretože môže viesť k predĺženiu QT intervalu a srdcovým arytmiám, vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s anamnézou predĺženého QT intervalu (vrodeného alebo získaného) alebo ventrikulárnej srdcovej arytmie, vrátane *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.
- Klaritromycín sa nesmie podávať súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statíny), ktoré sa v značnej miere metabolizujú CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín), z dôvodu zvýšeného rizika myopatie, vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Rovnako, ako v prípade iných silných inhibítorov CYP3A4, sa klaritromycín nesmie podávať pacientom, ktorí súbežne užívajú kolchicín (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s poruchou elektrolytov (hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou pre riziko predĺženia QT intervalu).
- Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú závažné zlyhávanie pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4).

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

##### Gravidita

Lekár nemá predpisovať klaritromycín gravidným ženám bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizika, najmä počas prvého a druhého trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

### Porucha funkcie obličiek a pečene

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí venovať pri podávaní tohto antibiotika zvýšená pozornosť. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Klinické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene preukázali, že úprava dávkovania nie je potrebná u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene a normálnou funkciou obličiek.

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

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

### Hnačka a kolitída spojená s antibiotickou liečbou

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

### Interakcie s liekmi

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a kolchicínu sa po uvedení lieku na trh zaznamenali hlásenia toxicity kolchicínu a to najmä u starších pacientov. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s renálnou insuficienciou. U niektorých z týchto pacientov boli hlásené aj prípady úmrtia (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 orálne podávaný midazolam, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5).

### Kardiovaskulárne udalosti

Pri liečbe makrolidmi vrátane klaritromycínu sa pozorovalo predĺženie QT intervalu, čo je prejavom účinkov na repolarizáciu srdca, predstavujúcich riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.8). Vzhľadom na zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a vzniku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*) je použitie klaritromycínu kontraindikované u pacientov užívajúcich ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoizid a terfenadín; u pacientov s poruchou elektrolytovej rovnováhy ako je hypokalémia alebo hypomagnezémia; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatrnosťou v nasledovných prípadoch:

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

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov v spojitosti s užívaním makrolidov priniesli rôzne výsledky. Niektoré pozorovacie štúdie však zistili zriedkavé krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality spojené s užívaním

makrolidov, vrátane klaritromycínu. Pri predpisovaní klaritromycínu je potrebné zohľadnenie týchto zistení vyvážiť prínosmi liečby.

#### Pneumónia

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

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

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

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

V prípade závažných reakcií z precitlivenosti, ako sú anafylaxia, závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a lieková vyrážka s eozinofiliou a so systémovými symptómami (DRESS), sa má liečba klaritromycínom okamžite ukončiť a bezodkladne začať s vhodnou liečbou.

U pacientov, ktorým sa súbežne podávajú lieky indukujúce enzým CYP3A4, sa má klaritromycín používať s opatnosťou (pozri časť 4.5). Klaritromycín je inhibítor CYP3A4 a súbežné podávanie s ostatnými liekmi, ktoré sú značne metabolizované týmto enzýmom má byť obmedzené na situácie, keď je to jasne indikované (pozri časť 4.5).

#### Inhibitory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebná opatrnosť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a statíny bola hlásená rabdomyolýza. Pacienti majú byť sledovaní vzhľadom na prejavy a príznaky myopatie.

V prípadoch, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zvážiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín) (pozri časť 4.5).

#### Perorálne antidiabetiká/inzulín

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

#### Perorálne antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s warfarínom existuje riziko závažného krvácania a významného zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) a protrombínového času (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií sa majú pravidelne sledovať hodnoty INR a protrombínového času. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s priamymi perorálnymi antikoagulanciami, ako sú dabigatran, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, sa vyžaduje opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.5).

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

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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 500 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

##### Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozyd a terfenadín

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

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

##### Námel'ové alkaloidy

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

##### Perorálne použitie midazolamu

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

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

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

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

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

Súbežné podávanie klaritromycínu s kolchicínom, tikagrelorom a ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### **Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi sa neodporúča.**

O nasledujúcich liekoch je známe alebo existuje podozrenie, že menia plazmatickú koncentráciu klaritromycínu. Môže byť potrebná úprava dávky klaritromycínu alebo zváženie alternatívnej liečby.

Súbežné užívanie klaritromycínu a antimykotík, azolov (ketokonazol) zvyšuje riziko srdcovej toxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*, zastavenie srdca), preto sa kombinovaná liečba neodporúča.

Súbežné užívanie klaritromycínu a nifedipínu zvyšuje riziko srdcovej toxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*, zástava srdca), preto sa kombinovaná liečba neodporúča.

U pacienta liečeného súbežne klaritromycínom a verapamilom bola pozorovaná hypotenzia a bradykardia.

Pri súbežnom užívaní verapamilu a ketolidového antibiotika telitromycínu bola hlásená laktátová acidóza (1 prípad), v dôsledku možnej inhibície CYP3A. Keďže klaritromycín je tiež makrolid a inhibítor CYP3A, môže sa vyskytnúť podobná interakcia s verapamilom.

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

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

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

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

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

#### **Etravirín**

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

#### **Flukonazol**

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

### Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že súbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých 8 hodín a 500 mg klaritromycínu každých 12 hodín viedlo k výraznej inhibícii metabolizmu klaritromycínu. Pri súbežnom podávaní ritonaviru sa  $C_{\max}$  klaritromycínu zvýšila o 31 %,  $C_{\min}$  o 182 % a AUC o 77 %. Zaznamenala sa takmer úplná inhibícia tvorby 14-hydroxyklaritromycínu. Vzhľadom na široký rozsah terapeutických dávok klaritromycínu zníženie dávky u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť nasledujúca úprava dávkovania: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 % a u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom. Podobná úprava dávkovania sa má zvážiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky s inými inhibítormi HIV proteázy vrátane atazanaviru a sakvinaviru (pozri časť „Obojsmerné liekové interakcie“ uvedenú nižšie).

Inhibítory proteázy (ritonavir, nelfinavir) zvyšujú biologickú dostupnosť klaritromycínu, preto si kombinovaná liečba môže vyžadovať úpravu dávky. Podobné úpravy dávky sa majú zvážiť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky s inými inhibítormi HIV proteázy vrátane atazanaviru a sakvinaviru (pozri časť „Obojsmerné liekové interakcie“ uvedenú nižšie).

### Vplyv klaritromycínu na iné lieky

#### Interakcie založené na CYP3A

Súbežné podávanie klaritromycínu, o ktorom je známe, že inhibuje CYP3A, s liečivom metabolizovaným prevažne prostredníctvom CYP3A, sa môže spájať so zvýšením koncentrácie liečiva, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť liečebné ako aj nežiaduce účinky súbežne podávaného liečiva. Použitie klaritromycínu je kontraindikované u pacientov užívajúcich substráty enzýmu CYP3A astemizol, cisaprid, domperidón, pimozyd a terfenadín kvôli riziku vzniku predĺženia QT intervalu a srdcových arytmií vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes* (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Klaritromycín sa má používať s opatnosťou ak sa súbežne podáva s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný.

U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín sa môže zvážiť úprava dávkovania a ak je to možné, treba u týchto pacientov sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A. Liečivá alebo skupiny liečiv, o ktorých je známe alebo sa predpokladá, že sú metabolizované rovnakým izoenzýmom CYP3A zahŕňajú (tento zoznam však nie je úplný) alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, disopyramid, ibrutinib, metylprednizolón, midazolam (intravenózný), 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 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 CYP3A, sa vyžaduje opatnosť z dôvodu potenciálneho zvýšenia systémovej expozície kortikosteroidom. V prípade súbežného používania je nutné pacientov dôkladne sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov.

#### Antiarytmiká

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a chinidínu alebo dizopyramidu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady *torsades de pointes*. Počas súbežného podávania klaritromycínu s týmito liečivami sa

má sledovať EKG kvôli predĺženiu QT intervalu. Počas liečby klaritromycínom sa majú sledovať sérové koncentrácie chinidínu a dizopyramidu.

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

#### Perorálne antikoagulanciá

Klaritromycín znižuje klírens warfarínu, preto môže byť nevyhnutné monitorovanie a úprava dávky warfarínu. Spontánne hlásenia z postmarketingového obdobia naznačujú, že súčasné podávanie klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií môže účinok perorálnych antikoagulancií zvyšovať. Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií je potrebné pravidelne monitorovať protrombínový čas (pozri časť 4.4).

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

DOAC 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).

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

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy sa prinajmenšom čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. CYP3A môže byť súbežne podávaným klaritromycínom inhibovaný. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne vedie k zvýšenej expozícii 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

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

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

Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa zvýšila hodnota AUC midazolamu 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu. Pri súbežnom intravenóznom podávaní midazolamu s klaritromycínom je potrebné pacienta starostlivo sledovať, aby bolo možné upraviť dávkovanie. Po absorpcii orálne podaného midazolamu v sliznici ústnej dutiny sa vyhne pre-systémovej eliminácii liečiva, a preto dôjde s väčšou pravdepodobnosťou k podobným interakciám ako po intravenóznom podaní midazolamu v porovnaní s jeho perorálnym podaním.

Rovnaké opatrenia platia aj pre iné benzodiazepíny, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, vrátane triazolamu a alprazolamu. Pri benzodiazepínoch, ktorých eliminácia nezávisí od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakcia s klaritromycínom nepravdepodobná.

Klaritromycín tak zvyšuje biologickú dostupnosť benzodiazepínov a benzodiazepínových derivátov (midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam). Kombinovaná liečba môže vyžadovať úpravu dávky.

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

### ***Iné liekové interakcie***

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

#### Zidovudín

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

#### Fenytoín a valproát

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

#### 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.

#### Fluoxetín

Súbežné podávanie klaritromycínu a fluoxetínu zvyšuje riziko psychiatrických vedľajších účinkov.

### **Obojsmerné liekové interakcie**

#### **Atazanavir**

Klaritromycín a atazanavir sú substráty a inhibítory CYP3A a bola dokázaná obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínom a 70% zníženiu expozície 14-hydroxyklaritromycínom s 28% zvýšením AUC atazanaviru. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávok. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 60 ml/min) sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 % a použiť vhodná lieková forma klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 000 mg denne sa nemajú podávať s inhibítormi proteázy.

#### **Blokátory vápnikového kanála**

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a blokátorov kalciového kanála metabolizovaných CYP3A4 (napr. verapamilu, amlodipínu, diltiazemu) sa z dôvodu rizika hypotenzie odporúča opatrnosť. Plazmatické koncentrácie klaritromycínu, ako aj blokátorov kalciového kanála, sa môžu v dôsledku interakcie zvýšiť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a verapamil sa pozorovala hypotenzia, bradyarytmia a laktátová acidóza. Súbežné používanie klaritromycínu a verapamilu zvyšuje riziko kardiálnej toxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*, zastavenie srdca).

#### **Itrakonazol**

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

#### **Sakvinavir**

Klaritromycín a sakvinavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly, 1 200 mg trikrát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty  $C_{max}$  sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako hodnoty sakvinaviru podávaného samostatne. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako hodnoty klaritromycínu podávaného samostatne. Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne obmedzenú dobu a v dávkach/liekových formách sledovaných v štúdiách, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií s mäkkými želatínovými kapsulami sakvinaviru nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri použití tvrdých želatínových kapsúl sakvinaviru. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavirom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri kombinovanej liečbe sakvinavir/ritonavir. Pri súbežnom podávaní sakvinaviru a ritonaviru treba zvážiť možné účinky ritonaviru na klaritromycín (pozri časť 4.5: Ritonavir).

Pacientky užívajúce perorálnu antikoncepciu treba upozorniť, že v prípade výskytu hnačky, vracania alebo prechodného krvácania môže dôjsť k zlyhaniu antikoncepcie.

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

#### **Gravidita**

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

Preto sa užívanie klaritromycínu počas gravidity bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizík neodporúča.

#### Dojčenie

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. Preto sa môže u dojčeného dieťaťa objaviť hnačka a hubové infekcie slizníc. Môže byť potrebné dojčenie prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možný vznik senzibilizácie. Prínos liečby pre matku sa má zvážiť oproti možnému riziku pre dieťa.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve klaritromycínu na fertilitu ľudí. Dostupné obmedzené údaje nenaznačujú žiadne účinky na fertilitu potkanov.

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *a. Súhrn bezpečnostného profilu*

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

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

#### *b. Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií*

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

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

| Trieda orgánových systémov          | Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) | Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ) | Menej časté ( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ )                                                                    | Zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ ) | Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) | Neznáme* (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov) |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                   |                             | Orálna kandidóza                   | Celulitída <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritída <sup>2</sup> , infekcia <sup>3</sup> , vaginálna infekcia |                                                |                                   | Pseudomembranózna kolitída, erysipiel           |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |                             |                                    | Leukopénia, neutropénia <sup>4</sup> , trombocytémia <sup>3</sup> , eozinofília <sup>4</sup>                    |                                                |                                   | Agranulocytóza, trombocytopénia                 |

|                                                 |  |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |              |                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitného systému                      |  |                                                                  | Anafylaktoidná reakcia <sup>1</sup> , hypersenzitivita                                                                                                                                                                                                     |                            |              | Anafylaktická reakcia, angioedém                                                                                    |
| Poruchy metabolizmu a výživy                    |  |                                                                  | Anorexia, znížená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                            |                            |              |                                                                                                                     |
| Psychické poruchy                               |  | Nespavosť                                                        | Úzkosť, nervozita <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                             |                            |              | Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia |
| Poruchy nervového systému                       |  | Porucha vnímania chuti, bolesť hlavy, zmenený čuch               | Strata vedomia <sup>1</sup> , dyskinéza <sup>1</sup> , závrat, ospalosť <sup>6</sup> , tras                                                                                                                                                                |                            | Mozgová hmla | Krče, strata schopnosti vnímať chuť, porucha čuchu, strata čuchu, parestézia, krče                                  |
| Poruchy ucha a labyrintu                        |  |                                                                  | Vertigo, porucha sluchu, tinnitus                                                                                                                                                                                                                          | Reverzibilná strata sluchu |              | Hluchota                                                                                                            |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               |  |                                                                  | Zastavenie srdca <sup>1</sup> , atriálna fibrilácia <sup>1</sup> , predĺženie QT intervalu na EKG <sup>7</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitácie                                                                                                    |                            |              | <i>Torsades de pointes</i> <sup>7</sup> , ventrikulárna tachykardia <sup>7</sup> , fibrilácia komôr                 |
| Poruchy ciev                                    |  | Vazodilatácia <sup>1</sup>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |              | Krvácanie <sup>8</sup>                                                                                              |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  |                                                                  | Astma <sup>1</sup> , epistaxa <sup>2</sup> , pľúcna embólia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                   |                            |              |                                                                                                                     |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             |  | Hnačka <sup>9</sup> , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha | Ezofagitída <sup>1</sup> , refluxná choroba pažeráka <sup>2</sup> , gastritída, proktalgia <sup>2</sup> , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia <sup>4</sup> , zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia                                        |                            |              | Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov                                                 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 |  | Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene                   | Porucha pečene (zvyčajne prechodná a reverzibilná), žltáčka, cholestáza <sup>4</sup> , hepatitída <sup>4</sup> , zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy <sup>4</sup> |                            |              | Zlyhanie pečene, hepatocelulárna a žltáčka                                                                          |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva               |  | Vyrážka, nadmerné potenie                                        | Bulózna dermatitída <sup>1</sup> , pruritus, žihľavka, makulopapulárna vyrážka <sup>3</sup> , exantém                                                                                                                                                      |                            |              | 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 systémovým i príznakmi (DRESS syndróm), akné |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                                                  |                                                                                              | Svalové spazmy <sup>3</sup> , muskuloskeletálna stuhnutosť <sup>1</sup> , myalgia <sup>2</sup> , artralgia                                                                                                                    |  |                       | Rabdomyolýza <sup>2, 11</sup> , myopatia                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |                                                  |                                                                                              | Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi <sup>1</sup> , zvýšenie hladiny močoviny v krvi <sup>1</sup>                                                                                                                               |  | Renálna insuficiencia | 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> | Nevoľnosť <sup>4</sup> , horúčka <sup>3</sup> , asténia, bolesť na hrudníku <sup>4</sup> , triaška <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>                                                                                          |  |                       |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           |                                                  | Zvýšená močovina v plazme                                                                    | Zvýšený kreatinín v plazme, zvýšené pečeňové transaminázy, abnormálny pomer albumínu a globulínu <sup>1</sup> , zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy <sup>4</sup> , zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi <sup>4</sup> |  |                       | Zvýšenie INR <sup>8</sup> , predĺženie protrombínového času <sup>8</sup> , abnormálne sfarbenie moču                                                                                                                                   |

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

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

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

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

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

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

\* *Kedže sú tieto reakcie hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii lieku. Expozícia pacientov sa odhaduje byť vyššia ako 1 miliarda liečebných dní pacientov klaritromycínom.*

#### c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

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

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

#### *d. Pediatrická populácia*

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

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

#### *e. Ďalšie osobitné skupiny pacientov*

##### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

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

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

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t. j. najvyššia a najnižšia hraničná hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali závažne abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT a abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch skupinách dávkovania malo tiež zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi (BUN). Mierne zvýšený výskyt abnormálnych hladín všetkých ukazovateľov, s výnimkou počtu bielych krviniek, sa zaznamenal u pacientov, ktorí užívali 4 000 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**

### Symptómy

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.

### Liečba

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa majú liečiť včasným odstránením nevstrebateľného liečiva a podpornými opatreniami. Podobne ako v prípade iných makrolidov nemožno očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výrazne ovplyvnili sérové koncentrácie klaritromycínu. V prípade predávkovania sa má liečba ukončiť a majú sa začať všetky príslušné podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### Farmakoterapeutická skupina:

Antibiotiká na systémové použitie, makrolidy, ATC kód: J01FA09

#### Mechanizmus účinku

Klaritromycín je antibiotikum patriace do skupiny makrolidových antibiotík. Jeho antibakteriálny účinok spočíva vo väzbe na ribozomálne 50S podjednotky citlivých baktérií, čím potláča translokáciu aktivovaných aminokyselín. Inhibuje syntézu intracelulárneho proteínu citlivých baktérií. Produkt metabolizmu klaritromycínu, 14-hydroxymetabolit, vykazuje tiež antimikrobiálnu aktivitu. Metabolit je menej účinný ako materská zlúčenina pre väčšinu organizmov, vrátane *Mycobacterium* spp. Výnimkou je *Haemophilus influenzae*, kde je 14-hydroxymetabolit dvakrát účinnejší ako jeho materská zlúčenina.

#### Rezistencia

Mechanizmy získanej rezistencie v makrolidoch sú: eflux liečiva pomocou aktívneho pumpovacieho mechanizmu, indukovaná alebo konštitutívna produkcia enzýmu metylázy, ktorý mení ribozomálne cieľové miesto, hydrolýza makrolidov esterázami, chromozomálne mutácie, ktoré menia ribozomálny proteín 50S. Preto sa môže vyskytnúť skrížená rezistencia medzi klaritromycínom a inými makrolidmi, klindamycínom a linkomycínom. 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 testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovuje tieto interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre klaritromycín:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Citlivosť

Výskyt získanej rezistencie sa môže meniť v závislosti od geografickej polohy a v priebehu času pre vybrané druhy a obzvlášť pri liečbe závažných infekcií sú potrebné miestne informácie o rezistencii. Ak je lokálna prevencia rezistencie taká, že užitočnosť lieku je sporná pri niektorých typoch infekcií, je dôležité vyhľadať odbornú radu. Klaritromycín má výrazný účinok na širokú škálu aeróbných, anaeróbných, grampozitívnych, gramnegatívnych a acido-rezistentých baktérií.

Aktivita 14(R)-hydroxyklaritromycínu je väčšia ako aktivita klaritromycínu proti *Haemophilus influenzae*. In vitro štúdie naznačujú, že 14(R)-hydroxyklaritromycín - a jeho materská molekula majú aditívnu aktivitu proti *H. influenzae*.

| Bežne citlivé druhy                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</b>                            |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (beta-hemolytické streptokoky skupiny A) |
| <i>Streptococcus viridans</i>                                          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)                    |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                          |

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</b> |
| <i>Bordetella pertusis</i>                  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>               |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>           |
| <i>Helicobacter pylori</i>                  |
| <i>Campylobacter jejuni</i>                 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                |
| <i>Legionella</i> spp.                      |
| <b>Anaeróbne mikroorganizmy</b>             |
| <i>Clostridium perfringens</i>              |
| <i>Bacterioides fragilis</i>                |
| <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.  |
| <i>Propionibacterium acnes</i>              |
| <b>Iné mikroorganizmy</b>                   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                 |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>               |
| <i>Mycobacterium</i> spp.                   |

Ďalšie informácie

Citlivosť a rezistenciu *Streptococcus pneumoniae* a *Streptococcus* spp. na klaritromycín možno predvídať ich citlivosťou na erytromycín.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**Distribúcia

Po intravenóznom podaní je dosiahnutá hladina klaritromycínu v krvi výrazne vyššia ako je MIC<sub>90</sub> pre bežné patogény a hladina 14-hydroxyklaritromycínu prekračuje nevyhnutnú koncentráciu pre závažné patogény, napr. *H. influenzae*. Mikrobiologicky aktívny metabolit 14-hydroxyklaritromycín sa tvorí metabolizmom prvého prechodu pečeňou, čo naznačuje nižšiu biologickú dostupnosť metabolitu po intravenóznom podaní.

Klaritromycín dobre penetruje do rôznych telových tekutín a tkanív. Klaritromycín dosahuje v tkanivách koncentrácie, ktoré môžu byť niekoľkonásobne vyššie, ako sú hladiny liečiva v obehu. Zvýšené hladiny klaritromycínu sa našli v tkanivách mandlí a pľúc. Klaritromycín tiež preniká do žalúdočného hlienu.

Klaritromycín sa pri terapeutických dávkach viaže z 80 % na plazmatické bielkoviny.

Sérový polčas

Sérový polčas aktívneho 14-(R)-hydroxymetabolitu sa pohybuje v rozmedzí 5 až 6 hodín.

Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa v pečeni rýchlo a intenzívne metabolizuje. Metabolizmus zahŕňa najmä N-dealkyláciu, oxidáciu a stereošpecifickú hydroxyláciu v polohe C-14.

Linearita

Farmakokinetika klaritromycínu a 14-hydroxymetabolitu je nelineárna; rovnovážny stav sa dosiahne do tretieho dňa intravenózneho dávkovania. Po jednorazovej intravenózne dávke 500 mg počas 60 minút sa približne 33% klaritromycínu a 11% 14-hydroxyklaritromycínu vylúči močom v priebehu 24 hodín.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 4-týždňových štúdiách na zvieratách sa zistilo, že toxicita klaritromycínu súvisí s dávkou a dĺžkou liečby. U všetkých druhov boli prvé prejavy toxicity pozorované v pečeni, pričom u psov a opíc boli pozorované lézie do 14 dní. Úrovne systémovej expozície súvisiace s touto toxicitou nie sú podrobne známe, ale toxické dávky (300 mg/kg/deň) boli omnoho vyššie ako terapeutické dávky odporúčané pre ľudí. Ďalšie postihnuté tkanivá sú žalúdok, týmus, iné lymfoidné tkanivá a obličky. Pri takmer terapeutických dávkach sa infekcia spojiviek a slzenie vyskytli iba u psov. Pri dávke 400 mg/kg/deň sa u niektorých psov a opíc vyvinul zákal rohovky a/alebo opuch.

Štúdie *in vitro* a *in vivo* preukázali, že klaritromycín nemal genotoxický potenciál.

Štúdie s klaritromycínom *in vitro* a *in vivo* nepreukázali žiadne mutagénne účinky.

Štúdie reprodukčnej toxicity ukázali, že podávanie klaritromycínu v 2-násobnej klinickej dávke králikom (intravenózne) a v 10-násobnej klinickej dávke opiciam (perorálne) viedlo k zvýšenému výskytu spontánnych potratov. Tieto dávky súviseli s toxicitou pre matku. Vo všeobecnosti sa v štúdiách na potkanoch nezaznamenala embryotoxicita ani teratogenita. Kardiovaskulárne malformácie sa však pozorovali v dvoch štúdiách na potkanoch liečených dávkami 150 mg/kg/deň.

U myší sa po 70-násobnej klinickej dávke vyskytol rázštep podnebia rôznej incidencie (3-30%).

Klaritromycín sa našiel v mlieku dojčiacich samíc.

U 3-dňových myší a potkanov boli hodnoty LD<sub>50</sub> približne polovičné ako u dospelých zvierat.

Mláďatá vykazovali podobné profily toxicity ako dospelé zvieratá, hoci v niektorých štúdiách bola hlásená zvýšená nefrotoxicita u novorodencov. U mláďat sa tiež zistilo mierne zníženie počtu erytrocytov, krvných doštičiek a leukocytov.

Karcinogenita klaritromycínu nebola testovaná.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

*Neotvorená injekčná liekovka*

4 roky

*Podmienky uchovávania po rekonštitúcii:*

Chemická a fyzikálna stabilita rekonstituovaného roztoku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 25°C alebo po dobu 48 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

*Podmienky uchovávania po nariadení roztoku:*

Chemická a fyzikálna stabilita finálneho infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 6 hodín pri teplote 25°C alebo po dobu 48 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal presiahnuť 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

#### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.  
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z priehľadného bezfarebného skla typu I (15 ml), utesnená brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým vyklápacím tesnením.

Clarithromycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok je k dispozícii v nasledujúcich veľkostiach balenia: 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek obsahujúcich 500 mg klaritromycínu.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Clarithromycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa podáva do väčšej proximálnej žily ako intravenózna infúzia počas 60 minút, s použitím koncentrácie roztoku približne 2 mg/ml. Klaritromycín sa nemá podávať ako bolus alebo intramuskulárna injekcia.

##### *Príprava roztoku*

Všetky roztoky pripravte za aseptických podmienok.

##### Rekonštitúcia (Krok 1)

Clarithromycin hameln 500 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa rekonštituuje pridaním 10 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa roztok s koncentráciou 50 mg/ml. Pretrepávajte, pokiaľ sa obsah injekčnej liekovky nerozpustí. Po rekonštitúcii, ktorá trvá približne 7 minút vznikne číry až mierne opalescentný a bezfarebný až slabo žltkastý roztok. Použite výhradne vodu na injekcie, pretože iné rozpúšťadlá môžu spôsobiť precipitáciu. Nepoužívajte rozpúšťadlá obsahujúce konzervačné látky alebo anorganické soli.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

##### Riedenie (Krok 2)

Pred podaním infúzie sa rekonštituovaný roztok pridá k 250 ml jedného z nasledujúcich roztokov: 0,9% chlorid sodný, 5% glukóza, 5% glukóza v 0,3% chloride sodnom, 5% glukóza v 0,45% chloride sodnom, 5% glukóza v Ringerovom roztoku s mliečnanom a Ringerov roztok s mliečnanom. Po nariadení je roztok číry až mierne opalescentný, bezfarebný až slabo žltkastý.

Koncentrácia finálneho infúzneho roztoku klaritromycínu je 2 mg/ml.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

**DÔLEŽITÉ: OBA KROKY RIEDENIA (1 a 2) MUSIA BYŤ VYKONANÉ PRED POUŽITÍM.**

Na jednorazové použitie.

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0287/20-S

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

Dátum prvej registrácie: 7. januára 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024