

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

KLABAX 500 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

KLABAX 500 mg sú svetložlté po obidvoch stranách vypuklé filmom obalené tablety oválneho tvaru na jednej strane s označením C a 2 na obidvoch stranách oddelených deliacou ryhou a s ryhovaním obidvoch strán pozdĺž deliacej ryhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KLABAX sa používa na liečbu nasledovných infekcií, ak sú spôsobené citlivými mikroorganizmami:

- infekcie dolných dýchacích ciest: akútna a chronická bronchitída a pneumónia.
- infekcie horných dýchacích ciest: sinusitída a faryngitída.
- infekcie kože a mäkkých tkanív miernej až strednej závažnosti.

Klaritromycín je vhodný na úvodnú liečbu infekcií dýchacích ciest získaných v komunite a preukázalo sa, že *in vitro* je účinný proti bežným a atypickým respiračným patogénom, ktoré sú uvedené v časti 5.1.

Na eradikáciu *Helicobacter pylori* u pacientov s vredmi dvanástnika vo vhodnej kombinácii s liečebnými režimami s antibakteriálnymi liečivami a pri potlačení tvorby žalúdočnej kyseliny spôsobenej omeprazolom alebo lanzoprazolom (pozri časť 4.2).

Do úvahy sa má vziať oficiálne odporúčanie na vhodné používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

KLABAX sa môže podávať bez ohľadu na jedlo, pretože jedlo nemá vplyv na rozsah biologickej dostupnosti.

Pacienti s infekciami dýchacích ciest/kože a mäkkých tkanív

Dospelí a dospelievajúci: zvyčajná dávka je 250 mg dvakrát denne počas 7 dní, hoci táto dávka sa pri závažných infekciách môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne až počas 14 dní.

KLABAX nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg.

Klaritromycín sa má v tejto vekovej skupine používať vo forme suspenzie.

Eradikácia *H. pylori* u pacientov s vredmi dvanástnika (dospelí):

Liečba tromi liečivami (7 – 14 dní): 500 mg klaritromycínu dvakrát denne a 30 mg lanzoprazolu dvakrát denne sa má podať s 1 000 mg amoxicilínu dvakrát denne počas 7 – 14 dní.

Liečba tromi liečivami (7 dní): 500 mg klaritromycínu dvakrát denne a 30 mg lanzoprazolu dvakrát denne sa má podať s 500 mg metronidazolu trikrát denne počas 7 dní.

Liečba tromi liečivami (7 dní): 500 mg klaritromycínu dvakrát denne a 40 mg omeprazolu denne sa má podať s 1 000 mg amoxicilínu dvakrát denne alebo s 500 mg metronidazolu trikrát denne počas 7 dní.

Liečba tromi liečivami (10 dní): 500 mg klaritromycínu dvakrát denne sa má podať s 1 000 mg amoxicilínu dvakrát denne a 20 mg omeprazolu dvakrát denne počas 10 dní.

Staršie osoby

Ako u dospelých.

Pediatrická populácia

KLABAX sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg.

Klinické štúdie sa vykonali u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov s použitím suspenzie klaritromycínu na pediatrické použitie, sa vykonali u detí a dospievajúcich vo veku 6 mesiacov až 12 rokov. Deti mladšie ako 12 rokov majú preto užívať suspenziu (granulát na perorálnu suspenziu) klaritromycínu na pediatrické použitie u detí a dospievajúcich. K dispozícii sú nedostatočné údaje na odporúčanie dávkovacieho režimu pre použitie intravenózneho liekovej formy s obsahom klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min sa má dávkovanie klaritromycínu znížiť o jednu polovicu, t. j. na 250 mg raz denne alebo pri závažnejších infekciách na 250 mg dvakrát denne. Po uplynutí 14 dní sa v liečbe u týchto pacientov nemá pokračovať.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní tohto antibiotika pacientov s poruchou funkcie pečene sa má postupovať s opatrnosťou.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie klaritromycínu s ktorýmkoľvek z nasledovných liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid, terfenadín, pretože môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a srdcové arytmie vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes*. (pozri časť 4.4 a 4.5)

Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

Súbežné podávanie klaritromycínu a derivátov ergotamínu (ergotamín a dihydroergotamín) je kontraindikované, pretože to môže viesť k toxickým účinkom ergotamínu (pozri časť 4.5).

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

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s predĺžením QT intervalu (vrodené alebo dokumentované získané predĺženie QT intervalu) alebo s ventrikulárnou srdcovou arytmiou vrátane *torsades de pointes* v anamnéze (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 súbežne užívať s inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statíny), ktoré sa vo veľkej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín), kvôli zvýšenému riziku vzniku myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú závažné zlyhávajúce pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek.

Tak ako pri iných silných inhibítoroch CYP3A4, aj klaritromycín sa nesmie používať u pacientov užívajúcich kolchicín (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekár nesmie predpísať klaritromycín gravidným ženám bez starostlivého zváženia prínosov oproti riziku, najmä počas prvých troch mesiacov gravidity (pozri časť 4.6).

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

Klaritromycín sa vylučuje predovšetkým pečeňou. Preto pri podávaní tohto antibiotika pacientom s poruchou funkcie pečene sa má postupovať s opatnosťou. S opatnosťou sa má tiež postupovať pri podávaní klaritromycínu pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek.

Počas užívania klaritromycínu boli hlásené prípady poruchy funkcie pečene, vrátane zvýšenia hodnôt hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnej a/alebo cholestatickej hepatitídy so žltackou alebo bez nej. Táto hepatálna dysfunkcia môže byť závažná a je zvyčajne reverzibilná. Hlásili sa prípady zlyhania pečene s fatálnym koncom (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky. Pacientov je potrebné poučiť, aby ukončili liečbu a kontaktovali svojho lekára, ak sa objavia znaky alebo príznaky ochorenia pečene ako napr. anorexia, žltacka, tmavý moč, svrbenie alebo citlivosť brucha.

Pseudomembranózna kolitída sa hlásila pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych liečiv vrátane makrolidov a jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej po život ohrozujúcu. Pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych liečiv vrátane klaritromycínu sa hlásila hnačka súvisiaca s *Clostridium difficile* (CDAD) a jej závažnosť sa môže pohybovať od slabej hnačky po kolitídu s fatálnym koncom. Liečba antibakteriálnymi liečivami spôsobuje zmeny v normálnej črevnej flóre, čo môže viesť k premnoženiu *C. difficile*. U všetkých pacientov s hnačkou po užití antibiotika sa musí vziať do úvahy CDAD. Potrebná je starostlivá anamnéza zdravotného stavu, pretože výskyt CDAD bol hlásený aj viac ako dva mesiace po ukončení užívania antibakteriálnych liečiv. Bez ohľadu na indikáciu sa má zvážiť ukončenie liečby klaritromycínom. Má sa vykonať mikrobiálne vyšetrenie a má sa začať s vhodnou liečbou. Je potrebné sa vyhnúť podaniu liekov, ktoré inhibujú peristaltiku.

Pri používaní lieku po jeho uvedení na trh sa objavili hlásenia toxického účinku kolchicínu pri súbežnom použití klaritromycínu a kolchicínu, najmä u starších pacientov, z ktorých niektoré sa objavili u pacientov s insuficienciou obličiek. U niekoľkých takýchto pacientov sa hlásilo úmrtie (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a kolchicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

V súvislosti so súbežným podávaním klaritromycínu a triazolobenzodiazepínov ako napr. triazolam a intravenózne podávaný midazolam sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

V súvislosti so súbežným podávaním klaritromycínu s inými ototoxickými liekmi, najmä s aminoglykozidmi, sa má postupovať s opatrnosťou. Počas liečby a po liečbe sa má sledovať vestibulárna funkcia a funkcia sluchu.

Kardiovaskulárne udalosti

Pri liečbe makrolidmi, vrátane klaritromycínu bolo pozorované predĺženie fázy repolarizácie srdca a QT intervalu, čo predstavuje 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 hypokaliémiou a hypomagneziémiou; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s 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 (pozri časť 4.5)

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

Pneumónia

Vzhľadom na vysokú rezistenciu *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy, je dôležité, aby sa pri predpisovaní klaritromycínu na pneumóniu získanú v komunite vykonal test citlivosti. Pri pneumónii získanej v nemocnici sa má klaritromycín používať v kombinácii s ďalšími vhodnými antibiotikami.

Infekcie kože a mäkkých tkanív miernej až strednej závažnosti

Tieto infekcie sú najčastejšie spôsobené baktériami *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, z ktorých obe môžu byť rezistentné na makrolidy. Preto je veľmi dôležité, aby sa vykonal test citlivosti. V prípadoch, kedy nie je možné použiť betalaktamové antibiotiká (napr. alergia), môžu byť liekmi prvej voľby iné antibiotiká ako napr. klindamycín. V súčasnej dobe sa predpokladá, že pri niektorých infekciách kože a mäkkých tkanív ako napr. infekcie spôsobené *Corynebacterium minutissimum*, akné vulgaris a eryzipel a v prípadoch, kedy nie je možné použiť liečbu penicilínom, zohrávajú makrolidy dôležitú úlohu.

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

Klaritromycín sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí už užívajú induktory CYP3A4 (pozri časť 4.5).

HMG-CoA reduktázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebné postupovať s opatrnosťou.

U pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a statíny, sa hlásili prípady rabdomyolýzy.

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky myopatie. V situáciách, kedy sa súbežnému použitiu klaritromycínu so statínmi nie je možné vyhnúť, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú dávku statínu. Môže sa zvažiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu CYP3A4 (napr. fluvastatín) (pozri časť 4.5).

Perorálne antidiabetiká/inzulín

Súbežné používanie klaritromycínu a perorálnych antidiabetík (ako napr. deriváty sulfonylmočoviny) a/alebo inzulínu môže viesť k významnej hypoglykémii. Odporúča sa pozorné sledovanie hladiny glukózy (pozri časť 4.5).

Perorálne antikoagulanciá

Existuje riziko vzniku závažného krvácania a významných zvýšení hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) a protrombínového času, ak sa klaritromycín súbežne podáva s warfarínom (pozri časť 4.5). Pokiaľ pacienti súbežne užívajú klaritromycín a perorálne antikoagulanciá, hodnoty INR a protrombínového času sa majú pravidelne sledovať.

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).

Použitie akéhokoľvek antimikrobiálneho liečiva, ako je napr. klaritromycín na liečbu infekcie vyvolanej baktériou *H. pylori* môže spôsobiť selekciu mikroorganizmov rezistentných na liečivo.

Dlhodobé alebo opakované užívanie klaritromycínu môže viesť k premnoženiu baktérií alebo húb, ktoré nie sú citlivé. Ak sa objaví superinfekcia, klaritromycín sa má vysadiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Pozornosť sa má venovať možnosti vzniku skríženej rezistencie medzi klaritromycínom a inými makrolidmi, ako aj linkomycínom a klindamycínom.

Tento liek obsahuje lak obsahujúci chinolínovú žltú (E104), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie nasledovných liečiv je prísne kontraindikované kvôli možnosti vzniku závažných liekových interakcií:

Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozyd a terfenadín

U pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a cisaprid, sa hlásili zvýšené hladiny cisapridu. To môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a vznik srdcových arytmií vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a torsades de pointes. Podobné účinky sa pozorovali u pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a pimozyd (pozri časť 4.3).

Hlásilo sa, že makrolidy menia metabolizmus terfenadínu, čo spôsobilo zvýšené hladiny terfenadínu, ktoré boli zriedkavo spojené so srdcovými arytmiami, ako napr. predĺženie QT intervalu, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a torsades de pointes (pozri časť 4.3). V jednej štúdii u 14 zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie klaritromycínu a terfenadínu k 2- až 3-násobnému zvýšeniu sérovej hladiny kyslého metabolitu terfenadínu a k predĺženiu QT intervalu, čo nevedlo k žiadnemu klinicky stanoviteľnému účinku. Podobné účinky sa pozorovali pri súbežnom podaní astemizolu a iných makrolidov.

Ergotamín/dihydroergotamín

Hlásenia pri používaní lieku a jeho uvedení na trh naznačujú, že sa súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom môže spájať s akútnym toxickým účinkom ergotamínu charakteristického vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív vrátane centrálneho nervového systému. Súbežné podávanie klaritromycínu a týchto liekov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Midazolam perorálne

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

Lomitapid

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

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože sa tieto statíny vo veľkej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a súbežná liečba klaritromycínom zvyšuje ich plazmatickú koncentráciu, čo má za následok zvýšenie rizika myopatie vrátane rabdomyolýzy. U pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín s týmito statínmi, sa hlásili prípady rabdomyolýzy. Ak sa liečbe klaritromycínom nie je možné vyhnúť, liečba lovastatínom alebo simvastatínom sa musí počas liečby prerušiť.

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi sa má postupovať s opatrnosťou. V situáciách, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému použitiu klaritromycínu so statínmi, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zväžiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu CYP3A (napr. fluvastatín). Pacienti sa musia sledovať pre prejavy a príznaky myopatie.

VPLYV INÝCH LIEKOV NA KLARITROMYCÍN

Lieky, ktoré indukujú CYP3A (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný), môžu indukovať metabolizmus klaritromycínu. To môže spôsobiť subterapeutické hladiny klaritromycínu, ktoré vedú k nižšej účinnosti. Okrem toho, môže byť potrebné sledovať plazmatické hladiny induktora CYP3A, ktoré by sa mohli zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A klaritromycínom (pozri tiež príslušný súhrn charakteristických vlastností induktora CYP3A podávaného súbežne). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu viedlo k zvýšeniu sérových hladín rifabutínu a k poklesu sérových hladín klaritromycínu spolu so zvýšeným rizikom vzniku uveitídy.

O nasledovných liekoch je známe alebo sa predpokladá, že ovplyvňujú koncentrácie klaritromycínu v cirkulácii; môže byť potrebná úprava dávkovania klaritromycínu alebo sa majú zväžiť alternatívne liečby.

Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín

Silné induktory metabolického systému cytochrómu P450 ako napr. efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín môžu urýchľovať metabolizmus klaritromycínu, a tak znížiť plazmatické hladiny klaritromycínu, zatiaľ čo sa zvýšia hladiny metabolitu 14-(R)-klaritromycínu (14-OH-klaritromycín), ktorý je tiež mikrobiologicky účinný. Keďže sú mikrobiologické účinky klaritromycínu a 14-OH-klaritromycínu odlišné pri rôznych baktériách, zamýšľaný terapeutický účinok sa počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmov môže oslabiť.

Etravirín

Etravirín znížil expozíciu klaritromycínu, koncentrácia aktívneho metabolitu 14-OH-klaritromycínu sa však zvýšila. Vzhľadom na to, že 14-OH-klaritromycín má zníženú aktivitu proti komplexu

Mycobacterium avium (MAC), celková účinnosť proti tomuto patogénu sa môže zmeniť, a preto sa pri liečbe MAC majú zväžiť iné možnosti liečby ako klaritromycínom.

Flukonazol

Súbežné podávanie 200 mg flukonazolu denne a 500 mg klaritromycínu dvakrát denne 21 zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu priemernej minimálnej koncentrácie klaritromycínu v rovnovážnom stave (C_{min}) o 33 % a plochy pod krivkou (AUC) o 18 %. Koncentrácie účinného metabolitu 14-OH-klaritromycínu v rovnovážnom stave neboli významne ovplyvnené súbežným podávaním flukonazolu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Ritonavir

Farmakokinetická štúdia ukázala, že súbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých osem 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} sa zvýšila o 182 % a AUC sa zvýšila o 77 %. Pozorovala sa prakticky úplná inhibícia tvorby 14-OH-klaritromycínu. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu, zníženie dávky u pacientov s normálnou funkciou obličiek pravdepodobne nie je potrebné, ale denná dávka klaritromycínu nesmie prekročiť 1 g (500 mg dvakrát denne). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však dávky klaritromycínu majú upraviť. 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 znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu väčšie ako 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

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

VPLYV KLARITROMYCÍNU NA INÉ LIEKY

Interakcie založené na CYP3A

Súbežné podávanie klaritromycínu, o ktorom je známe, že inhibuje CYP3A, s liečivom metabolizovaným prevažne prostredníctvom CYP3A, sa môže spájať so zvýšeniami koncentrácií liečiva, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické a 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 opatrnosťou u pacientov liečených inými liečivami, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný. Môže sa zväžiť úprava dávkovania a ak je to možné, majú sa u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín pozorne sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom CYP3A.

O nasledovných liekoch alebo skupinách liekov je známe alebo sa predpokladá, že sa metabolizujú prostredníctvom rovnakého izoenzýmu CYP3A (ale tento zoznam nie je kompletný): alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, dizopyramid, ibrutinib, lomitapid, námeľové alkaloidy, lovastatín, metylprednizolón, midazolam (intravenózný), omeprazol, perorálne antikoagulanty (napr. warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napr. kvetiapín) chinidín, rifabutin, sildenafil, simvastatín, sirolimus, takrolimus, terfenadín, triazolam a vinblastín.

Liečivá interagujúce podobnými mechanizmami prostredníctvom iných izoenzýmov v rámci systému cytochrómu P450 zahŕňajú fenytoín, teofylín a valproát.

Antiarytmiká

U pacientov, u ktorých sa klaritromycín podával súbežne s chinidínom alebo dizopyramidom, sa hlásili prípady *torsades de pointes*. Počas súbežného podávania klaritromycínu s týmito liečivami sa majú sledovať elektrokardiogramy kvôli predĺženiu QTc. Počas liečby klaritromycínom sa majú sledovať sérové hladiny chinidínu a dizopyramidu.

Po uvedení lieku na trh sa pri súbežnom podávaní klaritromycínu a dizopyramidu objavili hlásenia hypoglykémie. Počas súbežného podávania klaritromycínu a dizopyramidu sa má preto sledovať hladina glukózy v krvi.

Hydroxychlórochín a chlórochín

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

Kortikosteroidy

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

Perorálne antidiabetiká alebo inzulín

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

Priame perorálne antikoagulanty (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 opatnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

Omeprazol

Zdravým dospelým osobám bol podávaný klaritromycín (500 mg každých 8 hodín) v kombinácii s omeprazolom (40 mg denne). Pri súbežnom podávaní klaritromycínu sa plazmatické koncentrácie omeprazolu v rovnovážnom stave zvýšili (C_{max} zvýšená o 30 %, AUC_{0-24} zvýšená o 89 % a $t_{1/2}$ zvýšený o 34 %).

Priemerná 24-hodinová hodnota pH v žalúdku bola 5,2, ak sa omeprazol podával osamote a 5,7, ak sa omeprazol podával súbežne s klaritromycínom.

Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy sa prinajmenšom čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. CYP3A môže byť inhibovaný súbežne podávaným klaritromycínom. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne povedie 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 hladín teofylínu a karbamazepínu v cirkulácii, ak sa niektoré z týchto liečiv súbežne podávalo

s klaritromycínom. Vzhľadom na zníženie rýchlosti vylučovania môže klaritromycín zosilniť účinky karbamazepínu. Môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

Tolterodín

Hlavná metabolická cesta pri tolterodíne je prostredníctvom izoformy 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6). Pri podskupine populácie, ktorej chýba CYP2D6, bola však zistenou metabolickou cestou cesta prostredníctvom CYP3A. V tejto podskupine populácie vedie inhibícia CYP3A k signifikantne vyšším sérovým koncentráciám tolterodínu. V populácii slabých CYP2D6 metabolizátorov môže byť v prítomnosti inhibítorov CYP3A ako napr. klaritromycín, potrebné zníženie dávky tolterodínu.

Triazolobenzodiazepíny (ako napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

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

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

INÉ LIEKOVÉ INTERAKCIE

Aminoglykozidy

V súvislosti so súbežným podávaním klaritromycínu s inými ototoxickými liekmi, najmä aminoglykozidmi, sa má postupovať s opatnosťou. Pozri časť 4.4.

Kolchicín

Kolchicín je substrátom aj pre CYP3A aj pre efluxový transportér glykoproteín-P (Pgp). O klaritromycíne a iných makrolidoch je známe, že inhibujú 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). O klaritromycíne je známe, že inhibuje Pgp. Ak sa klaritromycín a digoxín podávajú súbežne, inhibícia Pgp klaritromycínom môže viesť k zvýšenej expozícii digoxínu. Zvýšené sérové koncentrácie digoxínu u pacientov užívajúcich klaritromycín súbežne s digoxínom boli tiež hlásené pri dohľade po uvedení lieku na trh. U niektorých pacientov sa objavili klinické príznaky zhodné s toxickým účinkom digoxínu vrátane potenciálne fatálnych arytmií. Pokiaľ pacienti užívajú digoxín súbežne s klaritromycínom, majú sa sledovať sérové koncentrácie digoxínu.

Zidovudín

Súbežné perorálne podávanie klaritromycínu a zidovudínu dospelým pacientom infikovaným vírusom HIV môže viesť k zníženým koncentráciám zidovudínu v rovnovážnom stave. Keďže sa zdá, že klaritromycín ovplyvňuje absorpciu súčasne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá do značnej miery vyhnúť striedavým rozložením dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby bol možný 4-hodinový časový odstup medzi každým liečivom. Zdá sa, že táto interakcia sa nevyskytuje u detských a dospievajúcich pacientov infikovaných vírusom HIV, ktorí užívajú suspenziu s obsahom

klaritromycínu so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Táto interakcia je nepravdepodobná, ak sa klaritromycín podáva formou intravenózneho infúzie.

Fenytoín a valproát

Objavili sa spontánne alebo publikované hlásenia interakcií inhibítorov CYP3A vrátane klaritromycínu s liečivami, o ktorých sa nepredpokladalo, že sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. fenytoín a valproát). Ak sa súbežne podávajú s klaritromycínom, odporúčajú sa pri týchto liečivách stanovenia sérovej hladiny. Hlásili sa zvýšené sérové hladiny.

OBOJSMERNÉ LIEKOVÉ INTERAKCIE

Atazanavir

Klaritromycín aj atazanavir sú substrátmi a inhibítormi CYP3A a existuje dôkaz o obojsmernej liekovej interakcii. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínu a 70 % zníženiu expozície 14-OH-klaritromycínu s 28 % zvýšením AUC atazanaviru. Kvôli širokému terapeutickému oknu klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávkovania. U pacientov so stredne závažne zníženou funkciou 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 väčšie ako 1 000 mg denne sa nemajú súbežne podávať s inhibítormi proteázy.

Blokátory kalciového kanála

V súvislosti so súbežným podávaním klaritromycínu a blokátorov kalciového kanála, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. verapamil, amlodipín, diltiazém), sa má postupovať s opatrnosťou vzhľadom na riziko vzniku hypotenzie.

Z dôvodu tejto interakcie sa plazmatické koncentrácie klaritromycínu ako aj blokátorov kalciového kanála môžu zvýšiť. U pacientov, ktorí súbežne užívali klaritromycín a verapamil, sa pozorovala hypotenzia, bradyarytmia a laktátová acidóza.

Itrakonazol

Klaritromycín aj itrakonazol sú substrátmi a inhibítormi CYP3A, čo vedie k obojsmernej liekovej interakcii. Klaritromycín môže zvyšovať plazmatické hladiny itrakonazolu, zatiaľ čo itrakonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie klaritromycínu. Pacienti, ktorí súbežne užívajú itrakonazol a klaritromycín sa majú pozorne sledovať kvôli prejavom alebo príznakom zvýšených alebo predĺžených farmakologických účinkov.

Sakvinavir

Klaritromycín aj sakvinavir sú substrátmi a inhibítormi CYP3A a existuje dôkaz o obojsmernej liekovej interakcii. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg 2-krát denne) a sakvinaviru (1 200 mg vo forme mäkkých želatínových kapsúl 3-krát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty C_{max} sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako hodnoty sakvinaviru podávaného samostatne. Hodnoty AUC a C_{max} klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako hodnoty pozorované pri klaritromycíne, ktorý sa podával 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 sakvinaviru, v ktorých sa ako lieková forma použili mäkké želatínové kapsuly, nemusia zodpovedať účinkom sakvinaviru v liekovej forme tvrdé želatínové kapsuly. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavirom nemusia zodpovedať účinkom pri kombinovanej liečbe sakvinavirom/ritonavikom. Pri súbežnom podávaní sakvinaviru a ritonaviru je potrebné vziať do úvahy možné účinky ritonaviru na klaritromycín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť 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 rizika neodporúča.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú údaje o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri výkone týchto činností sa má vziať do úvahy možný výskyt nežiaducich reakcií: závrat, vertigo, zmätenosť a dezorientácia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u dospelých užívajúcich tablety s obsahom klaritromycínu boli hnačka (3 %), nauzea (3 %), nezvyčajná chuť (3 %), dyspepsia (2 %), bolesť/neprijemný pocit v bruchu (2 %), vracanie a bolesť hlavy (2 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u detských a dospievajúcich pacientov boli hnačka, vracanie, bolesť brucha, vyrážka a bolesť hlavy. Intenzita týchto nežiaducich reakcií je zvyčajne mierna a nežiaduce reakcie sú v súlade so známym bezpečnostným profilom makrolidových antibiotík.

V klinických štúdiách sa neobjavil žiadny signifikantný rozdiel vo výskyte týchto gastrointestinálnych nežiaducich reakcií medzi populáciou pacientov s už existujúcimi infekciami vyvolanými mykobaktériami a populáciou pacientov bez týchto infekcií.

Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií a zo skúseností s klaritromycínom po jeho uvedení 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 sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, použitím nasledovného pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti, ak závažnosť bolo možné zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	veľmi časté ≥ 1/10	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			celulitída ¹ , kandidóza, gastroenteritída ² , infekcia ³ , vaginálna infekcia	pseudomembranó- zna kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému			leukopénia, neutropénia ⁴ , trombocytémia ³ , eozinofília ⁴	agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému ⁵			anafylaktická reakcia ¹ , precitlivosť	anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy			anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		nespavosť	úzkosť, nervozita ³	psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácia, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému		dysgeúzia, bolesť hlavy, poruchy vnímania chuti	strata vedomia ¹ , dyskinéza ¹ , závrat, somnolencia ⁶ , tras	kŕče, strata chuti, porucha čuchu, strata čuchu, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, zhoršenie sluchu, zvonenie v ušiach	hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			zastavenie srdca ¹ , fibrilácia predsieni ¹ , predĺžený QT ⁷ interval na elektrokardio- grame ⁸ , extrasystoly ¹ , palpitácie	<i>torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikulárna tachykardia ⁷ , ventrikulárna fibrilácia
Poruchy ciev		vazodilatácia ¹		hemorágia ⁸

Trieda orgánových systémov	veľmi časté ≥ 1/10	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma ¹ , epistaxa ² , pľúcna embólia ¹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka ⁹ , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	ezofagitída ¹ , gastroezofageálny reflux ² , gastritída, proktalgia ² , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia ⁴ , zápcha, sucho v ústach, <u>grganie</u> , plynatosť	akútna pankreatitída, zmena farby jazyka, sfarbenie zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest		abnormálna funkcia pečene	cholestáza ⁴ , hepatitída ⁴ , zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie gamaglutamyltransferázy ⁴	zlyhanie pečene ¹⁰ , hepatocelulárna žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, nadmerné potenie	bulózna dermatitída ¹ , pruritus, žihľavka, makulopapulárny exantém ³	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵ , Toxická epidermálna nekrolýza ⁵ , lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), akné

Trieda orgánových systémov	veľmi časté ≥ 1/10	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			svalové kŕče ³ , svalová stuhnutosť ¹ , myalgia ²	rabdomyolýza ^{2, 11} , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			zvýšenie kreatinínu v krvi ¹ , zvýšenie močoviny v krvi ¹	zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	flebitída v mieste podania injekcie ¹	bolesť v mieste podania injekcie ¹ , zápal v mieste podania injekcie ¹	nevoľnosť ⁴ , horúčka ³ , asténia, bolesť hrudníka ⁴ , triaška ⁴ , únava ⁴	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			abnormálny pomer albumínu ku globulínu ¹ , zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi ⁴ , zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi ⁴	zvýšenie INR ⁸ , predĺženie protrombínového času ⁸ , zmena farby moču

¹ Nežiaduce účinky hlásené len pri liekovej forme prášok na injekčný roztok

² Nežiaduce účinky hlásené len pri liekovej forme tablety s predĺženým uvoľňovaním

³ Nežiaduce účinky hlásené len pri liekovej forme granulát na prípravu perorálnej suspenzie

⁴ Nežiaduce účinky hlásené len pri liekovej forme tablety s okamžitým uvoľňovaním

5, 7, 9, 10 Pozri časť a)

6, 8, 11 Pozri časť c)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o liekových interakciách a účinkoch na centrálny nervový systém (CNS) (napr. somnolencia a zmätenosť) pri súbežnom užívaní klaritromycínu a triazolamu. Pacientov sa odporúča sledovať kvôli zvýšeným farmakologickým účinkom na CNS (pozri časť 4.5).

Objavili sa hlásenia výskytu tabliet s predĺženým uvoľňovaním obsahujúcich klaritromycín v stolici, z ktorých mnohé sa objavili u pacientov s anatomickými (vrátane ileostómie a kolostómie) alebo funkčnými gastrointestinálnymi poruchami so skráteným časom prechodu gastrointestinálnym traktom. V niektorých hláseniach sa zvyšky tabliet objavili v stolici v súvislosti s hnačkou. Odporúča sa, aby sa pacienti, u ktorých sa zvyšky tabliet objavia v stolici a u ktorých nedôjde k zlepšeniu stavu, prešli na inú liekovú formu s obsahom klaritromycínu (napr. suspenzia) alebo na iné antibiotikum.

Osobitné skupiny pacientov: nežiaduce reakcie u pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri časť e).

Pediatrická populácia

Klinické štúdie s použitím suspenzie klaritromycínu na pediatrické použitie sa vykonali u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov. Deti mladšie ako 12 rokov majú preto užívať suspenziu (granulát na perorálnu suspenziu) klaritromycínu na pediatrické použitie. K dispozícii sú nedostatočné údaje na odporúčanie dávkovacieho režimu pre použitie intravenózneho liekovej formy s obsahom klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov.

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

U pacientov s AIDS alebo u iných pacientov s oslabeným imunitným systémom, u ktorých sa infekcie spôsobené mykobaktériami liečia vysokými dávkami klaritromycínu počas dlhého obdobia, bolo často náročné rozlíšiť nežiaduce účinky, ktoré pravdepodobne súviseli s podávaním klaritromycínu, od základných znakov ochorenia HIV alebo pridruženého ochorenia.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u dospelých pacientov liečených celkovými dennými dávkami 1 000 mg a 2 000 mg klaritromycínu boli: nauzea, vracanie, zmena vnímania chuti, bolesť brucha, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, porucha sluchu, zvýšenia hladín ALT a AST. Ďalšie účinky s nízkou frekvenciou výskytu 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 približne 2 % až 3 % tých pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali závažne abnormálne zvýšené hladiny ALT a AST a abnormálne nízky počet leukocytov a trombocytov. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch dávkovacích skupinách malo tiež zvýšené hladiny močoviny v krvi. Mierne vyššie výskytu abnormálnych hodnôt pri všetkých parametroch, okrem počtu leukocytov, sa zaznamenali 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

Hlásenia naznačujú, že pri požití veľkého množstva klaritromycínu sa môže očakávať, že vyvolá gastrointestinálne príznaky. Jeden pacient s bipolárnou poruchou v anamnéze požil 8 gramov klaritromycínu a objavil sa u neho zmenený duševný stav, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

Nežiaduce reakcie, ktoré sprevádzajú predávkovanie sa majú liečiť okamžitou elimináciou neabsorbovaného lieku (výplach žalúdka) a podpornými opatreniami. Tak ako pri iných makrolidoch, aj pri sérových hladinách klaritromycínu sa neočakáva, že sa výrazne ovplyvnia hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Všeobecné vlastnosti

Mechanizmus účinku

Klaritromycín je semisyntetický derivát erytromycínu A. Jeho antibakteriálny účinok spočíva vo väzbe na 50S ribozomálnu podjednotku citlivých baktérií a v supresii syntézy proteínov.

Mikrobiológia: *In vitro* preukázal klaritromycín výraznú účinnosť proti bežným kmeňom baktérií a klinickým izolátom. Je vysoko účinný proti širokému spektru aeróbných a anaeróbných grampozitívnych a gramnegatívnych mikroorganizmov. Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) klaritromycínu sú všeobecne o jedno log₂ riedenie silnejšie ako MIC erytromycínu.

Údaje *in vitro* tiež naznačujú, že klaritromycín má výraznú účinnosť proti *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. Je baktericídny na *Helicobacter pylori*; táto účinnosť klaritromycínu je väčšia pri neutrálnom pH než pri kyslom pH. Údaje *in vitro* a *in vivo* preukazujú, že toto antibiotikum je účinné proti klinicky výrazným kmeňom mykobaktérií. *In vitro* nie sú na klaritromycín citlivé enterobaktérie, *Pseudomonas sp.* a iné gramnegatívne paličky nefermentujúce laktózu.

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

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Iné mikroorganizmy

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobaktérie

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

Tvorba betalaktamázy nemá vplyv na aktivitu klaritromycínu.

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

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

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Streptococcus agalactiae
Streptokoky skupiny C, F, G
Viridujúce streptokoky

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Bacteroides melaninogenicus

Spirochéty

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Kampylobakter

Campylobacter jejuni

Iné mikroorganizmy

Chlamydia trachomatis

U ľudí a primátov je hlavným metabolitom klaritromycínu mikrobiologicky účinný 14-OH-klaritromycín. Tento metabolit je rovnako alebo 1- alebo 2-násobne menej účinný ako materská zlúčenina pri väčšine mikroorganizmov, s výnimkou *H. influenzae*, pri ktorom je dvakrát taký účinný. Materská zlúčenina a 14-OH-metabolit vykazujú buď aditívny alebo synergický účinok na *H. influenzae*. U morčiat s infekciou vyvolanou *Legionella pneumophila* bola intraperitoneálna dávka 1,6 mg/kg/deň klaritromycínu účinnejšia ako 50 mg/kg/deň erytromycínu.

Testy citlivosti: Kvantitatívne metódy, ktoré vyžadujú meranie priemeru inhibičnej zóny poskytujú najpresnejší odhad citlivosti baktérie na antimikrobiálne liečivá. Jedna z odporúčaných metód využíva disk napustený 15 µg klaritromycínu na testovanie citlivosti (Kirby-Bauerov difúzny test); interpretácie priemerov inhibičnej zóny testovacieho disku korelujú s MIC pre klaritromycín. MIC sú stanovené bujónovou alebo agarovou dlučnou metódou.

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre klaritromycín a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klaritromycín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu – primárne v lačníku – ale po perorálnom podaní podlieha rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Absolútna biologická dostupnosť po podaní tablety s obsahom 250 mg klaritromycínu je približne 50 %. Potrava absorpciu mierne spomaľuje, ale neovplyvňuje mieru biologickej dostupnosti. Preto sa tablety s obsahom klaritromycínu môžu užívať 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 klaritromycínu sa pozorovali u dospelých po perorálnom podaní 250 mg dvakrát denne. Po podaní 500 mg klaritromycínu dvakrát denne bola maximálna plazmatická hladina 2,8 µg/ml.

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

Distribúcia

Klaritromycín dobre prestupuje do rôznych častí s odhadovaným distribučným objemom 200 – 400 l. V niektorých tkanivách dosahuje klaritromycín koncentrácie, ktoré sú niekoľkonásobne vyššie ako hladiny lieku v obehu. Zvýšené hladiny sa zistili v tkanive mandlí a pľúc. Klaritromycín tiež prestupuje cez sliznicu žalúdka.

Približne 80 % klaritromycínu sa pri terapeutických dávkach viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa rýchlo a vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Metabolizmus zahŕňa prevažne N-dealkyláciu, oxidáciu a stereošpecifickú hydroxyláciu v polohe C14.

Farmakokinetika klaritromycínu nie je lineárna v dôsledku saturácie metabolizmu pečeňou pri vysokých dávkach. Polčas eliminácie je zvýšený 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.

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného klaritromycínu sa rádioaktivita zaznamenala v stolici. Približne 20 – 30 % klaritromycínu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom. Množstvo sa zvýšilo, ak sa zvýšila dávka. Insuficiencia obličiek zvyšuje plazmatické hladiny klaritromycínu, ak sa nezníži dávka.

Celkový plazmatický klírens sa stanovil približne na 700 ml/min s renálnym klírensom približne 170 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Znížená funkcia obličiek spôsobuje zvýšené plazmatické hladiny klaritromycínu a hladiny účinného metabolitu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna, subchronická a chronická toxicita

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

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

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

Vo vyššie uvedených štúdiách medzi hlavné klinické prejavy toxických dávok patrilo vracanie, slabosť, znížený príjem potravy, zníženie prírastku na hmotnosti, salivácia, dehydratácia a hyperaktivita. Dve z desiatich opíc, ktorým sa podávala dávka 400 mg/kg/deň uhynuli na 8. deň štúdie; stolice niektorých prežívajúcich opíc, ktoré dostávali dávku 400 mg/kg/deň počas 28 dní, boli sfarbené do žltá. Primárne postihnutým orgánom pri toxických dávkach bola u všetkých živočíšnych druhov pečeň. Rozvoj hepatotoxicity sa u všetkých živočíšnych druhov prejavil prvotným zvýšením plazmatických koncentrácií alkalickéj fosfatázy, alanín- a aspartátaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a/alebo laktátdehydrogenázy. Po prerušení podávania lieku sa tieto parametre zvyčajne upravili na bežné hodnoty alebo sa im priblížili.

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

Fertilita, reprodukcia a teratogenita

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

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

Hlavný test letality na myšiach, v ktorom sa podávala dávka 1000 mg/kg/deň (približne 70-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí), bol jednoznačne negatívny pokiaľ ide o akúkoľvek

mutagénnu aktivitu. V štúdii Segment I sa na potkanoch, ktoré dostávali 80 dní dávku do 500 mg/kg/deň (približne 35-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí), nepreukázal dôkaz funkčného poškodenia fertility samcov pri dlhodobej expozícii takýmto veľmi vysokým dávkam klaritromycínu.

Mutagenita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

celulóza, mikrokryštalická
povidón 40
čistená voda
stearát horečnatý
kyselina stearová
mastenec
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kroskarmelóza, sodná soľ
hypromelóza
hyprolóza
propylénglykol (E 1520)
oxid titaničitý (E 171)
vanilín
lak chinolínovej žltej (E 104)

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené do PVC/PVdC/hliníkového blistra. Blistre sú vložené do papierovej škatuľky.

Veľkosti balenia:

KLABAX 500 mg: 14 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0003/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. januára 2004
Dátum posledného predĺženia: 15. apríla 2009

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

11/2024