

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klacid SR 500 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Clarithromycinum 500 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 115 mg monohydrátu laktózy a 15,3 mg sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku: žluté potahované tablety oválného tvaru

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klacid SR je indikován k léčbě infekcí u dospělých a dětí starších než 12 let, vyvolaných mikroorganismy citlivými k tomuto přípravku. Mezi hlavní indikace patří:

- infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1)
- infekce horních cest dýchacích (např. faryngitida, sinusitida)
- infekce kůže a měkkých tkání (např. folikulitida, celulitida, erysipel) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Velikost dávek a délka podávání závisí na typu a závažnosti infekce antibiotik.

Dávkování u dospělých:

Doporučené dávkování pro dospělé je obvykle 500 mg přípravku Klacid SR jedenkrát denně spolu s jídlem.

U závažnějších infekcí lze dávku zvýšit na 1000 mg jedenkrát denně (2x500 mg). Léčba obvykle trvá 5 až 7 dní kromě komunitní pneumonie a sinusitidy, které vyžadují léčbu 7 - 14 dní.

Tablety přípravku Klacid SR se nesmějí drtit ani žvýkat.

Dávkování u dětí:

Klinické studie byly u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let provedeny s použitím perorální suspenze klarithromycinu. Použití tabletové či intravenózní formy klarithromycinu nebylo u dětí do 12 let věku studováno. Rovněž není k dispozici dostatek dat pro použití intravenózní formy klarithromycinu u dětí

do 18 let. Děti ve věku do 12 let mají užívat formu pediatrické suspenze klarithromycinu (granule pro perorální suspenzi).

Pro děti mladší 6 měsíců není k dispozici dostatek klinických zkušeností (viz také bod 5.3).

Klinické zkušenosti u pacientů s jinou než mykobakteriální infekcí

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatinu pod 30 ml/ min. má být dávka klarithromycinu snížena na polovinu tzn. 250 mg jednou denně nebo 250 mg dvakrát denně u závažných infekcí. Léčba u těchto pacientů nemá přesáhnout 14 dní. Protože tableta Klacidu SR nemůže být dělena na dvě stejné poloviny, denní dávka nemůže být redukována na dávku nižší než 500 mg denně, a proto tyto pacienti nemohou užívat Klacid SR (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na makrolidová antibiotika, léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Protože denní dávka nemůže být redukována na dávku nižší než 500 mg denně, tableta Klacidu SR je kontraindikována u pacientů s clearance kreatinu pod 30 ml/ min. Všechny ostatní lékové formy mohou tyto pacienti užívat.
- Současné podávání klarithromycinu a jakéhokoliv následujícího léku je kontraindikováno: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid, terfenadin, jelikož to může vést k prodloužení QT intervalu a srdečním arytmiím, včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a arytmií typu torsades de pointes (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a tikagreloru, ivabradinu nebo ranolazinu je kontraindikováno.
- Současné podávání klarithromycinu a ergotaminu nebo dihydroergotaminu je kontraindikováno, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě.
- Perorálně podávaný midazolam spolu s klarithromycinem je kontraindikován.
- Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s výskytem prodloužení QT intervalu (vrozené nebo dokumentované získané prodloužení QT intervalu) nebo komorových arytmií, včetně torsades de pointes v anamnéze (viz body 4.4 a 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván současně s inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny, tedy lovastatinem či simvastatinem), které podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4, z důvodu zvýšeného rizika vzniku myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení QT intervalu).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům, kteří trpí závažným selháním jater a současně postižením funkce ledvin.
- Stejně jako u jiných silných inhibitorů CYP3A4, klarithromycin nesmí být podáván u pacientů užívajících kolchicin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klarithromycin nemá být předepisován těhotným ženám, a to hlavně v prvním trimestru, bez pečlivého zvážení přínosu a rizik) viz bod 4.6).

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se závažnou renální insuficiencí (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Klarithromycin je metabolizován převážně játry, proto je při podávání tohoto antibiotika pacientům s poruchou funkce jater nutná opatrnost. Opatrnost si vyžaduje i podávání klarithromycinu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů užívajících klarithromycin byly hlášeny případy jaterní dysfunkce, včetně zvýšení jaterních enzymů, hepatocelulární a/nebo cholestatické hepatitidy (se žloutenkou nebo bez ní). Toto postižení jater může být závažné a je obvykle reverzibilní.

Byly hlášeny případy fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Je možné, že někteří z těchto pacientů měli preexistující onemocnění jater nebo užívali jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienty je třeba poučit, aby ukončili léčbu a ohlásili svému lékaři, pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky či příznaky rozvoje onemocnění jater, jako je anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, pruritus nebo bolesti břicha.

Kolchicin

Byly zaznamenány postmarketingové zprávy týkající se toxicity kolchicinu při současném užívání klarithromycinu a kolchicinu zvláště u starších pacientů. Některé z těchto případů se vyskytly u pacientů s renální insuficiencí. U několika z těchto pacientů byly hlášeny i případy úmrtí (viz bod 4.5; kolchicin). Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikované (viz bod 4.3). Užití kolchicinu je kontraindikováno u pacientů se závažnou renální nebo hepatální insuficiencí, kteří současně užívají inhibitory P-glykoproteinů nebo silné inhibitory CYP3A4.

Zkřížená rezistence a zkřížená hypersenzitivita s jinými antibiotiky

Je nutné dávat pozor na možnost zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a ostatními makrolidy, také linkomycinem a klindamycinem.

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání klarithromycinu a triazolobenzodiazepinů, jako je triazolam a intravenózně nebo orálně podávaný midazolam. Perorálně podávaný midazolam je kontraindikován (viz bod 4.5).

Užití jakékoliv antimikrobiální léčby, jako např. klarithromycin, k léčbě infekce způsobené *H. pylori*, může vést k selektování mikroorganismů rezistentních na léčbu.

Pseudomembranózní kolitida byla popsána téměř u všech antibakteriálních přípravků, včetně makrolidových antibiotik; její závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. Průjem, jehož původcem je *Clostridioides difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), byl hlášen při užívání prakticky všech antibakteriálních léčiv včetně klarithromycinu; jeho závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antimikrobiálními léčivy pozměňuje normální střevní flóru, což může vést k přemnožení *C. difficile*. Na možnost CDAD je třeba myslet u všech pacientů, u nichž se vyskytl průjem následně po užívání antibiotik. Anamnézu je potřeba odebrat velmi pečlivě, protože případy výskytu CDAD byly hlášeny i po dvou měsících po užívání antibiotik. Z tohoto důvodu je třeba zvážit přerušování léčby klarithromycinem bez ohledu na jeho indikaci. Je třeba provést mikrobiální vyšetření a zahájit vhodnou léčbu. Je zapotřebí vyhnout se léčivům zpomalujícím peristaltiku.

Dlouhodobé užívání může, stejně jako u ostatních antibiotik, vést ke kolonizaci se zvýšeným množstvím rezistentních bakterií a mykóz. Pokud se objeví superinfekce, je nutné zajistit vhodnou léčbu.

Kardiovaskulární příhody

Při léčbě makrolidy včetně klarithromycinu bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a QT intervalu, kde hrozí riziko vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Protože následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsades de pointes), má být klarithromycin podáván s opatrností u následujících pacientů:

- U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, závažnou kardiální insuficiencí, poruchami vedení vzruchu nebo klinicky relevantní bradykardií.
- Klarithromycin nesmí být podán pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy jako je hypomagnesemie nebo hypokalemie (viz bod 4.3).
- U pacientů současně užívajících jiná léčiva, která mohou prodloužení QT intervalu vyvolávat (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu s astemizolem, cisapridem, domperidonem, pimozolem a terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s vrozenou či prokázanou získanou prodloužením QT intervalu nebo komorovými arytmiemi v anamnéze (viz bod 4.3).

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko arytmií, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně klarithromycinu. Při předepisování klarithromycinu je třeba zvážit tato rizika a přínosy léčby.

Pneumonie

S ohledem na výskyt rezistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae* k makrolidovým antibiotikům je důležité, aby byly při předepisování klarithromycinu k léčbě komunitní pneumonie provedeny testy citlivosti. U nozokomiálních pneumonií má být klarithromycin používán pouze v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Infekce kůže a měkkých tkání mírné až střední závažnosti

Tyto infekce jsou nejčastěji způsobeny bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, z nichž oba původci mohou být rezistentní k makrolidům. Z tohoto důvodu je důležité provést vždy test citlivosti. V případech, kdy nemohou být užitá beta-laktamová antibiotika (např. alergie), mají být léky první volby jiná antibiotika, jako např. klindamycin. V současné době se předpokládá, že makrolidy hrají roli pouze u některých infekcí měkkých tkání, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* a u erysipelu v situacích, kdy není možná léčba penicilinem.

V případě závažných akutních hypersenzitivních reakcí, jako jsou anafylaxe, závažné kožní nežádoucí účinky (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, je třeba léčbu klarithromycinem okamžitě přerušit a bezodkladně zahájit odpovídající léčbu.

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je klarithromycin užíván s léčivy, která indukují enzymy cytochromu CYP3A (viz bod 4.5).

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání klarithromycinu a ostatních ototoxických látek, především aminoglykosidů. V průběhu a po ukončení léčby má být prováděno monitorování vestibulárních funkcí a sluchu.

Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

Současné užití klarithromycinu spolu s lovastatinem či simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Opatrnost si vyžaduje podávání klarithromycinu s ostatními statiny. Hlášení o rhabdomyolýze byla zaznamenána u pacientů užívajících klarithromycin současně se statiny. Pacienti by měli být monitorováni kvůli příznakům myopatie. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, doporučuje se užít nejnižší možnou dávku statinu. Použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatinu) je možné zvážit (viz bod 4.5).

Perorální hypoglykemika/inzulin

Současné podávání klarithromycinu a perorálních hypoglykemizujících přípravků (jako jsou deriváty sulfonylurey) a/nebo inzulinu může vést k významné hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé sledování glykemie (viz bod 4.5).

Perorální antikoagulancia

Spontánní hlášení z postmarketingového období naznačují, že současné užívání klarithromycinu a perorálních antikoagulancií může účinky perorálních antikoagulancií zvyšovat. Existuje riziko závažné hemoragie a významného prodloužení INR a protrombinového času, pokud je klarithromycin podáván současně s warfarinem. Pokud pacienti užívají současně klarithromycin a perorální antikoagulancia, je zapotřebí u nich pravidelně monitorovat INR a protrombinový čas.

Při současném podávání klarithromycinu a přímo působících perorálních antikoagulancií, jako jsou dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban, je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.5) zapotřebí zvýšená opatrnost.

Pomocné látky

Jedna tableta přípravku Klacid SR 500 mg obsahuje 15,3 mg (0,665 mmol) sodíku. Pokud pacient užívá dvě tablety přípravku Klacid SR 500 mg jednou denně, odpovídá výsledné množství přijatého sodíku (celkem 30,6 mg na dávku) 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Užití následujících léčivých přípravků je přísně kontraindikováno z důvodu možných závažných lékových interakcí:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid a terfenadin

Při současném užívání klarithromycinu a cisapridu dochází ke zvýšení hladiny cisapridu, což může vést k prodloužení intervalu QT a srdečním arytmiím včetně tachykardie komor, fibrilace komor a torsades de pointes. Podobné účinky byly pozorovány při současném užívání klarithromycinu a pimozidu (viz bod 4.3).

Terfenadin

Makrolidy ovlivňují metabolismus terfenadinu; výsledkem jsou zvýšené hladiny této látky, což může být příležitostně spojeno s poruchami srdečního rytmu, jako je prodloužení QT intervalu, tachykardie komor, fibrilace komor a torsades de pointes (viz bod 4.3). Ve studii se 14 zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání klarithromycinu a terfenadinu k dvojnásobnému až trojnásobnému vzestupu sérové hladiny kyselého metabolitu terfenadinu a k prodloužení intervalu QT bez klinicky zjištělého účinku. Podobné účinky byly pozorovány při současném podání astemizolu a jiných makrolidových antibiotik.

Chinidin, disopyramid

Po zavedení přípravku do praxe se při současném užívání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu vyskytly torsades de pointes. Během léčby klarithromycinem by měly být monitorovány sérové hladiny těchto léků.

Ergotamin/dihydroergotamin

Postmarketingové zprávy ukazují, že současné podávání klarithromycinu s ergotaminem nebo dihydroergotaminem bylo spojeno s akutní námelovou toxicitou charakterizovanou vazospasmem, ischemií končetin nebo tkání včetně centrálního nervového systému.

Současné užití klarithromycinu a těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Užívání klarithromycinu je také kontraindikováno s námelovými alkaloidy, perorálně podávaným midazolamem, inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizovanými zejména CYP3A4 (např. lovastatin a simvastatin), kolchicinem, tikagrelorem, ivabradinem a ranolazinem (viz bod 4.3).

Perorálně podávaný midazolam

Při současném podávání midazolamu s tabletami klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), AUC midazolamu se zvýšil 7krát po jeho perorálním podání. Současné perorální podání midazolamu a klarithromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)

Současné užití klarithromycinu spolu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože tyto statiny podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4 a současná léčba klarithromycinem zvyšuje jejich plasmatickou koncentraci, která zvyšuje riziko myopatie, včetně rhabdomyolózy. Hlášení

o rhabdomyolýze byla zaznamenána u pacientů užívajících klarithromycin současně s těmito statiny. Pokud se nelze vyhnout léčbě klarithromycinem, musí být léčba lovastatinem nebo simvastatinem přerušena po dobu užívání klarithromycinu.

Při předepisování klarithromycinu se statiny je třeba dbát opatrnosti. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, doporučuje se užít nejnižší možnou dávku. Je možné zvážit užití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin). Pacienti by měli být monitorováni kvůli známkám a příznakům myopatie.

Kolchicin

Kolchicin je substrátem jednak pro CYP3A a současně i pro membránový efluxní transportér P-glykoprotein (Pgp). Klarithromycin a jiné makrolidy jsou známými inhibitory CYP3A a Pgp. Jestliže jsou klarithromycin a kolchicin užívány společně, může inhibice CYP3A a Pgp vést ke zvýšené expozici kolchicinu. Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Lomitapid

Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno kvůli možnému výraznému zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.3).

Vliv jiných léčivých přípravků na klarithromycin

Léčiva, která indukují CYP3A (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), mohou indukovat také metabolismus klarithromycinu. To může vést ke vzniku subterapeutických hladin klarithromycinu, a tím i k jeho nižší účinnosti. Kromě toho může být potřeba sledovat plasmatické hladiny induktoru CYP3A, protože později mohou být tyto zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A klarithromycinem (viz také odpovídající souhrn údajů o přípravku daného podávaného induktoru CYP3A). Současné užívání rifabutinu a klarithromycinu vedlo k vzestupu a následnému poklesu sérových hladin klarithromycinu a dále ke zvýšení rizika uveitidy.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že ovlivňují koncentrace klarithromycinu v cirkulaci; může být proto zapotřebí upravit dávky klarithromycinu nebo zvážit léčbu jinými přípravky.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin

Silné induktory metabolismu systému cytochromu P450, jako je efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin, mohou urychlovat metabolismus klarithromycinu, a tím snižovat plasmatické hladiny klarithromycinu, kdežto hladiny 14-OH-klarithromycinu, tedy metabolitu, který je také mikrobiologicky aktivní, zvyšují. Jelikož mikrobiologické účinky klarithromycinu a 14-OH-klarithromycinu se u různých druhů bakterií liší, může být zamýšlený terapeutický efekt při současném užívání klarithromycinu a induktorů enzymů oslaben.

Etravirin

Etravirin může snižovat expozici klarithromycinu, avšak koncentrace aktivního metabolitu, 14-OH-klarithromycinu, jsou zvýšeny. Jelikož 14-OH-klarithromycin vykazuje sníženou aktivitu vůči Mycobacterium avium complex (MAC), může se to projevit na celkové účinnosti klarithromycinu vůči tomuto patogenu; z tohoto důvodu je při léčbě MAC vhodné zvážit nasazení jiného antibiotika.

Flukonazol

Současné podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně a klarithromycinu v dávce 500 mg dvakrát denně 21 zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení průměrných minimálních koncentrací (C_{\min}) klarithromycinu v ustáleném stavu o 33 % a plochy pod křivkou (AUC) o 18 %. Koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu v ustáleném stavu nebyly při současném užívání s flukonazolem signifikantně ovlivněny. Není nutná úprava dávek klarithromycinu.

Ritonavir

Farmakokinetická studie ukázala, že současné podávání 200 mg ritonaviru každých 8 hodin a 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin vedlo k výrazné inhibici metabolismu klarithromycinu. Současné podání ritonaviru vedlo ke zvýšení hodnoty C_{max} klarithromycinu o 31 %, C_{min} o 182 % a AUC o 77 %. Byla pozorována prakticky úplná inhibice tvorby 14-OH-klarithromycinu. Díky širokému rozsahu terapeutických dávek klarithromycinu u pacientů s normální funkcí ledvin není nutné dávku klarithromycinu snižovat. U pacientů s poškozením ledvin však mají být provedeny následující úpravy: u pacientů s clearance kreatininu 30-60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50%, což znamená maximální dávka 1 tablety klarithromycinu s řízeným uvolňováním denně. U pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) má být dávka snížena o 75 %. Jelikož u klarithromycinu s řízeným uvolňováním není možné příslušné snížení dávky, pacientům s těžkým poškozením ledvin má být podáván klarithromycin ve formě tablet s okamžitým uvolňováním. Dávky přesahující 1 g/den nemají být podávány současně s ritonavirem.

Podobnou úpravu dávkování je třeba zvážit u pacientů s poškozením renálních funkcí, kteří užívají ritonavir k posílení farmakokinetického účinku jiných HIV proteázových inhibitorů včetně atazanaviru a sachinaviru (viz bod níže, Obousměrné lékové interakce).

Účinek klarithromycinu na jiné léčivé přípravky

Interakce zprostředkované CYP3A

Je známo, že současné užívání klarithromycinu inhibuje CYP3A, což může být u léků metabolizovaných primárně přes CYP3A spojeno se zvýšením jejich sérových koncentrací, a to může vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutického účinku nebo nežádoucích účinků současně užívaného léčiva. Klarithromycin má tedy být užíván s opatrností u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, jež jsou známými substráty enzymu CYP3A, obzvláště pokud má tento substrát úzké bezpečnostní hranice (jako např. karbamazepin) a/nebo je tímto enzymem extenzivně metabolizován. U pacientů užívajících současně klarithromycin lze zvážit úpravu dávek a pokud je to možné i pečlivě sledovat sérové koncentrace léčiv primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že se metabolizují přes CYP3A izoenzym: alfentanil, alprazolam, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, domperidon, námelové alkaloidy, ibrutinib, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, perorální antikoagulantia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban viz bod 4.4), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), pimozid, chinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam a vinblastin.

Podobný mechanismus lékových interakcí prostřednictvím jiného izoenzymu cytochromového systému P450 je znám u fenytoinu, theofylinu a valproátu.

Antiarytmika

Po zavedení přípravku do praxe se vyskytly při současném užívání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu arytmie typu torsades de pointes. Při současném užívání klarithromycinu s těmito přípravky je třeba kontrolovat elektrokardiogram kvůli možnému prodloužení QTc intervalu. Během léčby klarithromycinem mají být monitorovány sérové hladiny těchto léků.

Byly hlášeny postmarketingové případy hypoglykémie při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto hladiny glukózy v krvi by měly být monitorovány při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu.

Perorální antidiabetika / inzulín

U některých hypoglykemických léčiv jako nateglinid a repaglinid se může inhibice enzymu CYP3A klarithromycinem podílet a způsobit hypoglykémii při současném užívání. Pečlivé monitorování glukózy je doporučeno.

Omeprazol

Klarithromycin (v dávce 500 mg každých 8 hodin) byl podáván v kombinaci s omeprazolem (40 mg denně) zdravým dospělým jedincům. Plasmatické koncentrace omeprazolu v ustáleném stavu byly v důsledku současného užití klarithromycinu zvýšeny (C_{max} byla zvýšena o 30 %, AUC₀₋₂₄ o 89 % a $t_{1/2}$ o 34 %). Průměrná hodnota žaludečního pH v průběhu 24 hodin byla 5,2 v případě, kdy byl omeprazol užíván samostatně a 5,7, pokud byl užíván současně s klarithromycinem.

Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z těchto inhibitorů fosfodiesterázy je metabolizován alespoň zčásti prostřednictvím CYP3A a CYP3A může být při současném užívání klarithromycinu inhibován. Současné užívání klarithromycinu se sildenafilem, tadalafilem nebo vardenafilem může pravděpodobně vést ke zvýšené expozici inhibitorů fosfodiesterázy. Při současném užívání těchto léčiv spolu s klarithromycinem je potřeba zvážit snížení dávek sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

Theofylin, karbamazepin

Výsledky klinických studií ukazují, že dochází k mírnému, avšak statisticky významnému ($p \leq 0,05$) zvýšení hladin cirkulujícího theofylinu nebo karbamazepinu, pokud byl jeden nebo oba léky podávány současně s klarithromycinem. Lze zvážit snížení dávek.

Tolterodin

Metabolismus tolterodinu probíhá primárně cestou 2D6 isoformy cytochromu P450 (CYP2D6). Nicméně u části populace, jíž CYP2D6 chybí, probíhá metabolismus, jak bylo zjištěno, prostřednictvím CYP3A. U této části populace vede inhibice CYP3A k signifikantně vyšším sérovým koncentracím tolterodinu. U populace pomalých CYP2D6 metabolizátorů může být při užívání inhibitorů CYP3A, jako je klarithromycin, nutné snížení dávek tolterodinu.

Triazolobenzodiazepiny (jako je alprazolam, midazolam, triazolam)

Pokud byl midazolam užíván současně s klarithromycinem v tabletách (500 mg dvakrát denně), byly AUC midazolamu zvýšeny 2,7krát po intravenózním podání midazolamu a 7krát po jeho perorálním podání. Je třeba vyhnout se současnému užívání perorálně podaného midazolamu a klarithromycinu. Pokud je intravenózně užíván midazolam podán současně s klarithromycinem, je třeba důsledně sledovat odezvu pacienta, aby bylo možno upravit dávku léčiva. Při podání midazolamu cestou vstřebání ústní sliznicí (bukálně), kdy látka obchází presystémovou eliminaci, bude interakce spíše podobná interakci při intravenózním podání midazolamu než při orálním podání. Stejná doporučení lze také aplikovat na jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, včetně triazolamu a alprazolamu. U benzodiazepinů, jejichž eliminace není závislá na CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

Byly hlášeny postmarketingové případy lékových interakcí a účinků na centrální nervový systém (CNS) (jako např. somnolence a zmatenost) při současném užívání klarithromycinu a triazolamu. Doporučuje se sledovat pacienty z důvodu zvýšeného výskytu farmakologických účinků na CNS.

Kortikosteroidy

Při současném užívání klarithromycinu a systémových nebo inhalačních kortikosteroidů, které jsou primárně metabolizovány CYP3A, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností kvůli možné zvýšené systémové expozici kortikosteroidům. Při současném užívání mají být pacienti pečlivě sledováni kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů.

Jiné lékové interakce

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)

Přímo působící perorální antikoagulancia dabigatran a edoxaban jsou substráty efluxního transportéru P-gp. Rivaroxaban a apixaban jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a také jsou substráty P-gp. Při současném podávání klarithromycinu a těchto látek je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.4) zapotřebí zvýšená opatnost.

Aminoglykosidy

Při současném užívání klarithromycinu s jinými ototoxickými léčivy, zejména s aminoglykosidy je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Digoxin

Předpokládá se, že digoxin je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu (Pgp). Klarithromycin je známým inhibítozem Pgp. Pokud jsou klarithromycin a digoxin užívány společně, inhibice Pgp klarithromycinem může vést ke zvýšené expozici digoxinu. Zvýšené sérové koncentrace digoxinu u pacientů užívajících současně klarithromycin a digoxin byly také hlášeny z postmarketingového sledování. U některých pacientů se vyskytly klinické známky svědčící pro toxicitu digoxinu, včetně potenciálně fatálních arytmí. Pokud pacienti užívají současně klarithromycin a digoxin, mají být sérové koncentrace digoxinu pečlivě kontrolovány.

Zidovudin

Interakční klinické studie klarithromycinu s řízeným uvolňováním a zidovudinu nebyly zatím provedeny. Pokud je nutné současné užívání klarithromycinu a zidovudinu, je vhodné podávat klarithromycin s okamžitým uvolňováním.

Současné perorální podávání klarithromycinu s okamžitým uvolňováním a zidovudinu dospělým osobám infikovaným virem HIV může mít za následek snížení koncentrací zidovudinu v ustáleném stavu. Protože se zdá, že klarithromycin interferuje s absorpcí současně podaného perorálního zidovudinu, lze této interakci zpravidla zabránit rovnoměrným rozložením dávek klarithromycinu a zidovudinu tak, aby mezi oběma léčivy vznikl 4hodinový odstup. Zdá se, že tato interakce se podle všeho neobjevuje u dětí s infekcí HIV, jimž je podáván klarithromycin v suspenzi spolu se zidovudinem nebo dideoxyinozinem. Tato interakce je také nepravděpodobná, pokud je klarithromycin podán v intravenózní infuzi.

Fenytoin a valproát

Zprávy o interakcích mezi inhibitory CYP3A, včetně klarithromycinu, s léčivy, která se metabolizují cestou CYP3A, včetně fenytoinu a valproátu, se objevily ve spontánních hlášeních i v literatuře. Doporučuje se vyšetřit sérové hladiny těchto léčiv, pokud jsou podávána současně s klarithromycinem. Bylo hlášeno zvýšení sérových hladin.

Hydroxychlorochin a chlorochin

Klarithromycin se má užívat s opatrností u pacientů, kteří dostávají tyto léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a to kvůli možnému vyvolání srdeční arytmie a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Obousměrné lékové interakce

Atazanavir

Oba léčivé přípravky, jak klarithromycin, tak atazanavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A a byla u nich prokázána obousměrná léková interakce. Současné užívání klarithromycinu (500 mg denně) spolu s atazanavirem (400 mg jednou denně) vedlo k 2násobnému vzestupu expozice klarithromycinu a 70% poklesu expozice 14-OH-klarithromycinu, spolu s 28% vzestupem AUC atazanaviru. Z důvodu rozsáhlé terapeutické šíře klarithromycinu nemusí být u pacientů s normální renální funkcí potřeba dávky klarithromycinu upravit. U pacientů s mírným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) mají být dávky klarithromycinu sníženy o 50 %. U pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min mají být dávky klarithromycinu sníženy o 75 % a užita vhodná forma klarithromycinu. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1000 mg za den nesmí být spolu s inhibitory proteázy užíván.

Blokátory kalciových kanálů

Při současném užívání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) je nutná opatrnost vzhledem k riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů se mohou zvýšit v důsledku

vzájemného působení. Hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza byly pozorovány u pacientů užívajících současně klarithromycin a verapamil.

Itrakonazol

Obě léčiva, jak klarithromycin, tak itraconazol, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plasmatické hladiny itraconazolu, zatímco itraconazol může zvyšovat plasmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti užívající současně itraconazol a klarithromycin mají být sledováni z hlediska výskytu známek zvýšeného nebo prodlouženého farmakologického účinku.

Sachinavir

Obě léčiva, jak klarithromycin, tak sachinavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Současné užívání klarithromycinu (500 mg 2x denně) a sachinaviru (měkké želatinové tobolky, 1200 mg 3x denně) vedlo u 12 zdravých dobrovolníků k tomu, že v ustáleném stavu byly hodnoty AUC o 177 % a C_{max} o 187 % vyšší než ty, které se vyskytují při samostatném užití sachinaviru. Hodnoty AUC a C_{max} klarithromycinu byly přibližně o 40 % vyšší než ty při samostatném užití klarithromycinu. Pokud jsou tyto léčivé přípravky užívány po omezenou dobu a ve studovaných dávkách a formách, není nutná úprava dávek. Výsledky lékových interakčních studií při užití měkkých želatinových tobolek nemusí odpovídat účinkům, které se vyskytují při užití tvrdých želatinových tobolek sachinaviru. Výsledky z lékových interakčních studií provedených se sachinavirem užívaným samostatně nemusí být shodné s účinky, které se vyskytovaly při léčbě kombinací sachinaviru/ritonaviru. Pokud je sachinavir užíván spolu s ritonavirem, je třeba zvážit možný vliv ritonaviru na klarithromycin (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost užívání klarithromycinu během těhotenství dosud nebyla stanovena.

Na základě rozdílných výsledků získaných ze studií na zvířatech a zkušeností u člověka nelze možnost nežádoucích účinků na embryofetální vývoj vyloučit. Některé observační studie hodnotící expozici klarithromycinu během prvního a druhého trimestru uvádějí zvýšené riziko spontánního potratu ve srovnání se situací, kdy ve stejném období nebyla podávána žádná antibiotika nebo byla podávána jiná antibiotika. Dostupné epidemiologické údaje o riziku závažných vrozených vad po podávání makrolidů včetně klarithromycinu během těhotenství poskytují protichůdné výsledky.

Z tohoto důvodu je třeba před užitím klarithromycinu v těhotenství pečlivě zvážit přínosy a možná rizika.

Kojení

Bezpečnost klarithromycinu pro kojence při užití během kojení nebyla stanovena. Klarithromycin se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Odhaduje se, že dítě, které je výhradně kojeno, dostane přibližně 1,7 % mateřské dávky klarithromycinu (v přepočtu na kg tělesné hmotnosti).

Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly žádný škodlivý vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje hodnotící účinky klarithromycinu na schopnost řídit a používat stroje nejsou k dispozici. Pacienti musí před řízením vozidel nebo obsluhou strojů zvážit možnost závratí, točení hlavy, stavu zmatenosti a dezorientace, které se mohou během léčby objevit.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky klarithromycinu jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů, jsou potíže postihující gastrointestinální ústrojí, jako nauzea, dyspepsie, bolesti břicha, zvracení a průjemy. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle nezávažné a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz část b. bodu 4.8). Mezi jiné nežádoucí účinky patřily bolesti hlavy, pachut' v ústech a přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů.

V klinických studiích nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi incidencí těchto nežádoucích účinků mezi pacienty s nebo bez přítomné mykobakteriální infekce.

b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Následující tabulka zobrazuje nežádoucí účinky hlášené z provedených klinických studií a z postmarketingu při užívání klarithromycinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro přípravu perorální suspenze, prášku pro přípravu infuzního roztoku, tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt je v souvislosti s klarithromycinem přinejmenším možný, jsou rozděleny dle následující frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky členěny dle klesající závažnosti, pokud bylo závažnost možno zhodnotit.

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit)* |
|-------------------------------------|---|--|---|--|
| Infekce a infestace | | | Celulitida ¹ , kandidóza, gastroenteritida ² , infekce ³ , vaginální infekce | Pseudomembranózní kolitida, erysipel, |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytémie ³ , eosinofilie ⁴ | Agranulocytóza, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | | | Anafylaktoidní reakce ¹ , hypersenzitivita | Anafylaktická reakce, angioedém |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | Anorexie, snížení chuti k jídlu | Hypoglykemie ⁶ |
| Psychiatrické poruchy | | Insomnie | Úzkost, nervozita ³ | Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, desorientace, halucinace, abnormální sny |
| Poruchy nervového systému | | Dysgeuzie, bolest hlavy | Ztráta vědomí ¹ , dyskineze ¹ , závratě, somnolence ⁶ , třes | Křeče, ztráta chuti, parosmie, anosmie, parestézie |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo, poruchy sluchu, tinitus | Ztráta sluchu |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Méně časté (≥1/1000 až <1/100) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit)* |
|--|--|---|---|---|
| Srdeční poruchy | | | Srdeční zástava ¹ , síňové fibrilace ¹ , prodloužení QT na EKG ⁷ , extrasystoly ¹ , palpitace | Torsades de pointes ⁷ , komorová tachykardie ⁷ , ventrikulární fibrilace |
| Cévní poruchy | | Vazodilatace ¹ | | Krvácení ⁸ |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | Astma ¹ , epistaxe ² , plicní embolie ¹ | |
| Gastrointestinální poruchy | | Průjem ⁹ , zvracení, dyspepsie, nauzea, bolesti břicha | Ezofagitida ¹ , gastroesofageální refluxní choroba ² , gastritida, proktalgie ² , stomatitida, glositida, distenze břicha ⁴ , zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence | Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Abnormální jaterní testy | Cholestáza ⁴ , hepatitida ⁴ , zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení GMT ¹ | Selhání jater ¹¹ , hepatocelulární žloutenka |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Rash, hyperhidróza | Bulózní dermatitida ¹ , pruritus, urtikarie, makulo-papulární exantém ³ | Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, Stevens-Johnsonův syndrom ⁵ , toxická epidermální nekrolýza ⁵ , léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akné |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | Svalové spazmy ³ , muskuloskeletální ztuhlost ¹ , myalgie ² | Rhabdomyolýza ^{2,12} , myopatie, |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | Zvýšení kreatininu v krvi ¹ , zvýšení ury v krvi ¹ | Renální selhání, intersticiální nefritida |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Flebitida v místě injekčního vpichu ¹ | Bolesti v místě injekčního vpichu ¹ , zánět v místě injekčního vpichu ¹ | Malátnost ⁴ , pyrexie ³ , astenie, bolesti na hrudi ⁴ , mrazení ⁴ , únava ⁴ | |
| Vyšetření | | | Abnormální poměr albuminu ku globulinu ¹ , zvýšení alkalické fosfatázy v krvi ⁴ , zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi | Zvýšení INR ⁸ , prodloužení protrombinového času ⁸ , změny barvy moči |

*Jelikož jsou tyto účinky hlášeny spontánně z populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo zjistit příčinný vztah k užitému léku. Odhadovaná patientská expozice klarithromycinu je vyšší než 1 bilion dní užívání.

¹ Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

² Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním

³ Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě perorální suspenze

⁴ Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě tablet s okamžitým uvolňováním

^{5, 7, 9, 10} další informace viz oddíl a)

^{6, 8, 11, 12} viz oddíl c)

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Flebitida v místě injekčního vpichu, bolesti v místě injekčního vpichu, bolesti cévy v místě vpichu injekce a zánět v místě injekčního vpichu se týkají injekční formy klarithromycinu.

V některých případech rhabdomyolýzy byl klarithromycin užíván současně s dalšími léčivými přípravky spojovanými s rhabdomyolýzou (jako jsou statiny, fibráty, kolchicinem nebo alopurinolem (viz body 4.3 a 4.4)).

Z období postmarketingu byly hlášeny lékové interakce s účinky na centrální nervový systém (např. somnolence a zmatenost), které se objevily při společném užívání klarithromycinu a triazolamu. Z tohoto důvodu je u pacientů vhodné sledovat možné účinky na CNS (viz bod 4.5).

Byly zjištěny vzácné případy výskytu tablet s prodlouženým uvolňováním klarithromycinu ve stolici, z nichž mnoho se vyskytlo u pacientů s anatomickými nebo funkčními gastrointestinálními poruchami, které způsobují zkrácení doby průchodu trávicím ústrojím (včetně ileostomie či kolostomie). V některých případech se rezidua tablet objevila ve stolici při průjmu. Doporučuje se, aby pacienti, kteří objeví rezidua tablet ve stolici a nejeví známky zlepšení stavu, byli převedeni na jinou formu klarithromycinu (např. suspenzi), nebo jiné antibiotikum.

Psychotické reakce a afektivní poruchy byly hlášeny u pacientů užívající makrolidová antibiotika, včetně klarithromycinu. V případě, že se u pacienta vyskytnou tyto reakce, léčba klarithromycinem musí být ukončena a je potřeba pacienta řádně monitorovat. Opatrnosti při užívání klarithromycinu je zapotřebí v případě, kdy pacient má psychotické poruchy již v anamnéze.

Zvláštní skupiny pacientů: Nežádoucí účinky u imunokompromitovaných pacientů (viz bod e.).

d. Pediatričtí pacienti

U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny klinické studie s užitím perorální suspenze klarithromycinu. Z tohoto důvodu by děti do 12 let věku měly užívat klarithromycin ve formě perorální suspenze.

Předpokládá se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou stejné, jako u dospělé populace.

e. Jiné zvláštní skupiny pacientů

Imunokompromitovaní pacienti

U pacientů s AIDS a jiných imunokompromitovaných pacientů léčených z důvodu mykobakteriálních infekcí vyššími dávkami klarithromycinu po dlouhé časové období bylo často obtížné odlišit nežádoucí účinky spojené s užitím klarithromycinu od známek působení viru lidské imunodeficiency (HIV) nebo interkurentního onemocnění.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, hlášenými u dospělých pacientů léčených celkovými denními dávkami klarithromycinu od 1000 mg do 2000 mg, byly: nauzea, zvracení, změny chuti, bolesti břicha, průjem, exantém, flatulence, bolesti hlavy, zácpa, poruchy sluchu, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) v séru a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Dále byly v nízké frekvenci hlášeny i nežádoucí účinky zahrnující dyspnoe, insomnií a sucho v ústech. Incidence byly srovnatelné jak u pacientů léčených dávkou 1000 mg, tak u pacientů léčených dávkou 2000 mg, byly však 3 - 4krát vyšší u těch pacientů, kteří byli léčeni dávkou 4000 mg.

U těchto imunokompromitovaných pacientů bylo hodnocení laboratorních hodnot provedeno tak, že byly analyzovány ty hodnoty, které u daného testu překračovaly běžný rozsah abnormálních hodnot (tj. extrémně vysoké nebo naopak nízké limity). Na základě těchto kritérií mělo cca 2 – 3 % pacientů léčených klarithromycinem v dávkách 1000 mg nebo 2000 mg výrazně abnormální hladiny AST a ALT a abnormálně nízký počet leukocytů a trombocytů. Nižší procento pacientů v těchto dvou skupinách mělo také zvýšené hladiny močovinnového dusíku v krvi (BUN). Lehce vyšší incidence abnormálních hodnot byla pozorována u pacientů užívajících dávku 4000 mg, a to ve všech parametrech, s výjimkou počtu leukocytů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Dostupné zprávy uvádějí, že požití velkého množství klarithromycinu může vyvolat gastrointestinální symptomy. Jeden pacient s anamnézou bipolární afektivní poruchy požil 8 g klarithromycinu; výsledkem byla psychická alterace, rozvoj paranoidního chování, hypokalemie a hypoxemie. Nežádoucí účinky, které doprovázejí předávkování, je nutno řešit rychlým vyloučením nevstřebaného léku a zavedením podpůrných opatření. Podobně jako u jiných makrolidových antibiotik nelze očekávat, že by hemodialýza nebo peritoneální dialýza výrazněji ovlivnila sérové hladiny klarithromycinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA09

Klarithromycin je polosyntetické makrolidové antibiotikum získané substitucí hydroxylové skupiny skupinou CH₃O na 6 pozici laktónového kruhu erytromycinu. Přesně vzato je klarithromycin 6-0-metyl erythromycin A.

Mikrobiologie

Klarithromycin působí antibakteriálně vazbou na 50S ribozomální podjednotky citlivých bakterií a inhibuje jejich proteosyntézu. Studie prokázaly, že klarithromycin má také mukolytický efekt.

In vitro je klarithromycin vysoce účinný jak proti standardním kmenům bakterií, tak proti klinickým izolátům. Je vysoce účinný proti širokému spektru aerobních a anaerobních grampozitivních i gramnegativních mikroorganismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně o jedno log₂ ředění účinnější než MIC erytromycinu.

Z výsledků *in vitro* vyšetření je vidět, že klarithromycin má vynikající účinek proti *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. *In vitro* rezistentní ke klarithromycinu jsou enterobakterie, *Pseudomonas sp.* a ostatní gramnegativní laktózu nefermentující tyčinky.

Bylo prokázáno, že klarithromycin je účinný vůči většině kmenů níže uvedených mikroorganismů jak *in vitro*, tak při léčbě klinických infekcí popsaných v bodě 4.1:

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Jiné mikroorganismy

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Mykobakterie

Mycobacterium leprae, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium* komplex (MAC), který zahrnuje: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Produkce β -laktamázy by neměla mít žádný vliv na aktivitu klarithromycinu.

Poznámka: Většina stafylokokových kmenů rezistentních na methicilin a oxacilin je rezistentní i na klarithromycin.

Klinický význam následujících údajů získaných *in vitro* **není znám**. Účinnost klarithromycinu byla prokázána *in vitro* proti většině kmenů níže uvedených mikroorganismů; bezpečnost a účinnost klarithromycinu v léčbě klinických infekcí způsobených těmito mikroorganismy však doposud nebyla stanovena v adekvátních a dobře kontrolovaných klinických studiích.

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Streptococcus agalactiae, streptokoky (skupiny C, F, G), *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Bordetella pertussis, *Pasteurella multocida*.

Anaerobní grampozitivní mikroorganismy

Clostridium perfringens, *Peptococcus niger*, *Propionobacterium acnes*.

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy

Bacteroides melaninogenicus

Spirochety

Borrelia burgdorferi, *Treponema pallidum*.

Kampylobakter

Campylobacter jejuni

Hlavním metabolitem klarithromycinu u lidí a dalších primátů je mikrobiologicky aktivní metabolit 14(R)-hydroxy-klarithromycin (14-OH-klarithromycin). Tento metabolit je stejně účinný nebo 1-2krát méně účinný, než mateřská látka proti většině mikroorganismů - kromě *H. influenzae*, proti němuž je dvakrát účinnější. *In vitro* a *in vivo* se účinek mateřské látky a 14-OH-metabolitu proti *H. influenzae* buď sčítá, nebo je synergický, v závislosti na bakteriálním kmeni.

U několika modelových experimentálních infekcí u zvířat bylo zjištěno, že klarithromycin je 2-10krát účinnější než erythromycin. Ukázalo se například, že je účinnější než erythromycin při léčbě systémových infekcí u myši, subkutánního abscesu u myši a infekcí dýchacích cest u myši vyvolaných *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* a *H. influenzae*. U morčat s legionelovou infekcí byl tento účinek výraznější; intraperitoneálně aplikovaná dávka 1,6 mg/kg/den klarithromycinu byla účinnější než erythromycin v dávce 50 mg/kg/den.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kinetika perorálně podaného klarithromycinu s řízeným uvolňováním byla studována u dospělých lidí a výsledky byly porovnány s účinkem 250 mg a 500 mg tablet klarithromycinu s okamžitým uvolňováním. Při podání stejných denních dávek bylo absorbované množství klarithromycinu shodné a absolutní biologická dostupnost činila přibližně 50 %. Nebyla nalezena žádná, nebo jen minimální nepředvídaná akumulace a metabolismus léku se nezměnil ani po podání více dávek. Vzhledem ke stejnému absorbovanému množství lze aplikovat následující *in vivo* a *in vitro* získané údaje i na tablety s řízeným uvolňováním.

In vitro: *In vitro* studie ukázaly, že při koncentracích 0,45 - 4,5 µg/ml se průměrně 70 % klarithromycinu váže na proteiny v lidské plazmě. Snížení vazby na 41 % při koncentraci 45,0 µg/ml by mohlo svědčit o saturaci vazebných míst, k tomu však docházelo při koncentracích vysoce překračujících terapeutické hladiny přípravku.

In vivo: Výsledky studií na zvířatech ukázaly, že hladiny klarithromycinu ve všech tkáních, kromě centrálního nervového systému, jsou několikanásobně vyšší než hladiny cirkulující látky. Nejvyšší koncentrace byly obvykle zjištěny v játrech a v plicích, kde byl poměr koncentrací v tkáních a plazmě (T/P) 10:20.

Zdraví jedinci: U pacientů po jídle, kterým byl podáván klarithromycin s řízeným uvolňováním v dávce 500 mg 1x denně, byl vrchol ustálené plazmatické koncentrace klarithromycinu 1,3 µg/ml a 14-hydroxy-klarithromycinu 0,48 µg/ml. Eliminační poločas výchozí látky byl přibližně 5,3 hodin a metabolitu 7,7 hodin. Při podávání klarithromycinu s řízeným uvolňováním 1000 mg 1x denně (2x500 mg) byla průměrná hodnota C_{max} klarithromycinu v ustáleném stavu 2,4 µg/ml a jeho hydroxylovaného metabolitu 0,67 µg/ml.

Eliminační poločas výchozí látky při dávce 1000 mg byl přibližně 5,8 hodin, zatímco u 14-hydroxy-klarithromycinu byl přibližně 8,9 hodin. Hodnota T_{max} při dávce 500 mg i 1000 mg byla přibližně 6 hodin. V závislosti na dávce klarithromycinu v ustáleném stavu se hladiny 14-OH-metabolitu klarithromycinu proporcionálně nezvyšovaly a při vyšších dávkách vykazoval poločas zřejmou tendenci prodlužovat se jak u klarithromycinu, tak i u jeho hydroxylovaného metabolitu. Tato nelineární farmakokinetika klarithromycinu spolu s celkovým snížením tvorby produktů 14-hydroxylace a N-demetylace při vyšších dávkách ukazuje, že nelineární metabolismus klarithromycinu je zřetelnější při vysokých dávkách.

Na eliminaci podané dávky klarithromycinu se přibližně 40 % podílí exkrece močí a přibližně 30 % exkrece stolicí.

Pacienti: Klarithromycin a jeho metabolit 14-OH se snadno distribuují do tělesných tkání a tekutin. Omezené množství dat získaných od malého počtu pacientů naznačuje, že klarithromycin nedosahuje významných hladin v mozkomíšním moku po perorálních dávkách (tzn. 1-2 % sérových hladin v mozkomíšní tekutině u pacientů s normální hematoencefalickou bariérou). Koncentrace v tkáních jsou obvykle několikanásobkem sérových koncentrací.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve studii srovnávací skupinu zdravých osob se skupinou osob s poruchou funkce jater, jimž byl podáván klarithromycin s okamžitým uvolňováním v dávce 250 mg 2x denně po dobu 2 dnů a 250 mg 1x denně třetí den, nebyly pozorovány významné rozdíly mezi plazmatickými hladinami v ustáleném stavu a systémovým vylučováním klarithromycinu u obou skupin. Naproti tomu koncentrace 14-OH metabolitu v ustáleném stavu byly výrazně nižší ve skupině osob s poruchou jaterní funkce. Snížené vylučování klarithromycinu ve formě 14-OH metabolitu bylo částečně vynahrazeno zvýšením renální clearance mateřské látky; výsledkem byly srovnatelné hladiny mateřské látky v ustáleném stavu osob s poruchou funkce jater i zdravých osob. Tyto výsledky ukazují, že u osob se středně závažnou i těžkou poruchou funkce jater, avšak s normální funkcí ledvin, není třeba provádět žádné úpravy dávek.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Byla provedena studie s cílem zhodnotit a srovnat farmakokinetický profil opakované perorální aplikace dávky 500 mg klarithromycinu s okamžitým uvolňováním u osob s normální a sníženou funkcí ledvin. Plazmatické hladiny, poločas, hodnoty C_{max} , C_{min} a AUC klarithromycinu a jeho 14-OH metabolitu byly vyšší u osob s poruchou funkce ledvin. Hodnota K_{elim} a vylučování močí bylo nižší. Rozsah rozdílů v těchto parametrech závisel na stupni poruchy renální funkce; čím těžší byla porucha, tím významnější byl rozdíl (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetický profil perorálních opakovaných dávek 500 mg klarithromycinu s okamžitým uvolňováním byl studován u starších zdravých mužů a žen a srovnán se skupinou mladých zdravých dospělých mužů. Ve skupině starších osob byly cirkulující plazmatické hladiny klarithromycinu i 14-OH metabolitu vyšší a vylučování bylo pomalejší než ve skupině mladých mužů. Nebyl však zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami při korelaci renální clearance s clearance kreatininu. Na základě těchto výsledků lze vyvodit závěr, že metabolismus klarithromycinu závisí na renální funkci, a ne na věku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní, subchronická a chronická toxicita

Byly provedeny studie u myši, potkanů, psů a opic, při nichž se klarithromycin aplikoval perorálně. Délka podávání se pohybovala v rozmezí od jednorázové perorální dávky až po opakovanou denní perorální aplikaci po dobu 6 měsíců.

V akutních studiích prováděných u myši a potkanů uhynul jeden potkan, ale žádná myš, po jedné dávce 5 g/kg tělesné hmotnosti podané žaludeční sondou. Střední letální dávka tedy byla vyšší než 5 g/kg, což je nejvyšší použitelná dávka.

Při aplikaci klarithromycinu primátům v dávce 100 mg/kg/den po dobu 14 dní nebo 35 mg/kg/den po dobu 1 měsíce se nevyskytly žádné nežádoucí účinky přisuzované klarithromycinu. Podobně nebyly pozorovány nežádoucí účinky ani u potkanů, kteří dostávali dávky 75 mg/kg/den po dobu 1 měsíce, 35 mg/kg/den po dobu 3 měsíců nebo 8 mg/kg/den po dobu 6 měsíců. Psi byly vůči klarithromycinu citlivější; bez nežádoucích účinků snášeli dávky 50 mg/kg/den po dobu 14 dní, 10 mg/kg/den po dobu 1 a 3 měsíců a dávku 4 mg/kg/den po dobu 6 měsíců.

Mezi hlavní klinické projevy při toxických dávkách v těchto výše uvedených studiích patřily zvracení, slabost, snížený příjem potravy a menší přibývání na váze, salivace, dehydratace a hyperaktivita. Dvě z 10 opic, jimž byla podávána dávka 400 mg/kg/den, uhynuly 8. den léčby; v několika ojedinělých případech u některých přeživších opic dostávajících dávku 400 mg/kg/den po dobu 28 dní byla zaznamenána žlutě zbarvená stolice.

Primárním cílovým orgánem při všech toxických dávkách u všech živočišných druhů byla játra. Rozvoj hepatotoxicity u všech živočišných druhů bylo možno zjistit podle časných zvýšení sérových koncentrací alkalické fosfatázy, alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy,

gamaglutamyltransferázy a laktátdehydrogenázy. Po vysazení léku se tyto nálezy obvykle upravily na běžné hodnoty nebo se jim přiblížily.

K dalším tkáním, které bývají postiženy méně často, patří žaludek, thymus a další lymfatické tkáně a ledviny. Konjunktivální injekce a slzení po dávkách blízkým terapeutickým se vyskytlo pouze u psů. Při masivní dávce 400 mg/kg/den došlo u některých psů a opic k rozvoji opacit a/nebo edému rohovky.

Fertilita, reprodukce a teratogenita

Studie fertility a reprodukce ukázaly, že denní dávky 150 – 160 mg/kg/den podávané samcům a samicím potkanů neměly negativní vliv na cyklus říje, fertilitu, porody, ani počet a životaschopnost mláďat. Ve dvou studiích teratogenity u potkanů kmenů Wistar (aplikace p.o.) a Sprague-Dawley (aplikace p.o. a i.v.), jedné studii u novozélandských bílých králíků a jedné studii u opic makaka jávského nebyla po podávání klarithromycinu teratogenita prokázána. Pouze v jedné další studii, provedené s potkany kmene Sprague-Dawley a podobnými dávkami za zhruba stejných podmínek, byla pozorována velice nízká, statisticky nevýznamná incidence (přibližně 6%) kardiovaskulárních anomálií. Podle všeho byly tyto anomálie důsledkem spontánní exprese genetických změn v kolonii. Dvě studie provedené u myší prokázaly i proměnlivou incidenci rozštěpu patra (3-30%) po dávkách 70krát vyšších, než je horní hranice obvyklé denní klinické dávky u člověka (500 mg dvakrát denně), ne však po 35násobku maximální denní klinické dávky u člověka, což svědčí o toxicitě pro matku a plod, ne však o teratogenitě.

Bylo zjištěno, že podávání klarithromycinu opicím v dávkách přibližně 10násobku horní hranice obvyklé denní dávky u člověka (500 mg dvakrát denně), počínaje 20. dnem gravidity, vede ke ztrátě embrya. Tento jev byl připisován toxickému účinku velmi vysokých dávek na matku. Další studie provedená u březích opic, jimž byly podávány dávky přibližně 2,5-5krát vyšší než maximální předpokládané denní dávky, nepředstavovaly pro zárodek žádné zvláštní nebezpečí.

Dominantní test letality u myší, jimž byla podávána dávka 1000 mg/kg/den (což je přibližně 70násobek maximální denní klinické dávky u člověka), byl jednoznačně negativní, pokud jde o jakoukoli mutagenní aktivitu. Ve studii Segment I u potkanů, kteří dostávali po dobu 80 dní dávku až 500 mg/kg/den (přibližně 35násobek maximální denní klinické dávky u člověka), se neprokázalo při dlouhodobé expozici vysokými dávkami klarithromycinu funkční poškození plodnosti samců.

Mutagenita

S cílem zhodnotit mutagenní potenciál klarithromycinu byly provedeny studie používající neaktivovaný i aktivovaný testovací systém jaterních mikrozomů potkanů (Amesův test). Výsledky těchto studií neposkytly žádný důkaz mutagenního potenciálu při koncentracích léku 25 µg na Petriho misku nebo nižších. Při koncentracích 50 µg byl přípravek toxický pro všechny testované kmeny potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: kyselina citronová, natrium-alginát, natrium-kalcium-alginát, monohydrát laktózy, povidon 40, mastek, kyselina stearová 95%, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety: hypromelóza, makrogol 400, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žlutí, kyselina sorbová.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1) Pro dávkování 1 tableta (500 mg) 1 x denně:

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

velikost balení: 7 a 14 tablet s řízeným uvolňováním

2) Pro dávkování 2 tablety (1000 mg) 1 x denně:

PVC/PVDC/Al double blistr, krabička

velikost balení: 10, 12, 14, 16 a 20 tablet s řízeným uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/062/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 5. 2024