

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clarithromycin Teva 250 mg potahované tablety  
Clarithromycin Teva 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Clarithromycin Teva 250 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg klarithromycinu.  
Clarithromycin Teva 500 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg klarithromycinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Clarithromycin Teva 250 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,30 mg hlinitého laku tartrazinu (E 102) a 0,008 mg hlinitého laku červeně Allura AC (E 129).

Clarithromycin Teva 500 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,14 mg hlinitého laku tartrazinu (E 102) a 0,001 mg hlinitého laku červeně Allura AC (E 129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Clarithromycin Teva 250 mg:

Žluté oválné potahované tablety s vyraženým „93“ na jedné straně a „7157“ na druhé straně.

Clarithromycin Teva 500 mg:

Světle žluté oválné potahované tablety s vyraženým „93“ na jedné straně a „7158“ na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let k léčbě akutních a chronických bakteriálních infekcí způsobených bakteriemi citlivými na klarithromycin.

- Infekce horních dýchacích cest, například faryngitida a sinusitida.
- Infekce dolních dýchacích cest, například akutní exacerbace chronické bronchitidy a komunitní pneumonie.
- Mírné až středně závažné infekce kůže a měkkých tkání.

Přípravek Clarithromycin Teva je rovněž indikován k eradikaci *H. pylori* u pacientů s vředy, pokud se připojí vhodná kombinace zahrnující antibakteriální léčebný režim a vhodný preparát k léčbě žaludečních vředů (viz bod 4.2).

Je nutné přihlížet k oficiálním předpisům týkajících se správného použití antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování klarithromycinu závisí na klinickém stavu pacienta a musí jej vždy určit lékař.

Jsou dostupné tablety s obsahem 250 a 500 mg.

### Dávkování

#### Dospělí a dospívající (od 12 let)

Doporučená dávka je 250 mg dvakrát denně.

U těžkých infekcí může být dávka zvýšena na 500 mg dvakrát denně.

Vzhledem k vysoké pravděpodobnosti rezistence některých patogenních mikroorganismů (např. *S. pneumoniae*) u infekcí respiračního traktu, zůstává antibiotikem první volby penicilin. Klarithromycin lze použít u pacientů se známou přecitlivělostí na penicilin nebo v případě, kdy penicilin není z jiných důvodů vhodný.

#### Eradikace *H. pylori* u dospělých

Pacientům s peptickými vředy způsobenými infekcí *H. pylori* může být klarithromycin podáván v dávce 500 mg dvakrát denně v kombinaci s jinou vhodnou antimikrobiální léčbou a inhibitory protonové pumpy.

### Zvláštní populace

#### Pediatrická populace

U dětí ve věku 6 měsíců až 12 let byly provedeny klinické studie pro užívání klarithromycinu ve formě suspenze. Proto mají děti mladší 12 let užívat klarithromycin ve formě suspenze (granule pro perorální suspenzi). Nejsou dostatečná data pro doporučení použití intravenózní formy klarithromycinu u pacientů mladších 18 let.

Klarithromycin ve formě tablet není vhodný pro děti mladší 12 let s tělesnou hmotností méně než 30 kg. Pro tyto pacienty jsou vhodnější jiné lékové formy.

#### Starší pacienti

Stejně jako dospělí.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu menší než 30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena na polovinu, tzn. 250 mg jednou denně nebo 250 mg dvakrát denně u závažnějších infekcí. Léčba u těchto pacientů nemá trvat déle než 14 dní.

#### Délka léčby

Délka léčby klarithromycinem závisí na klinickém stavu pacienta a vždy ji musí určit lékař.

- Obvyklá délka léčby je 6 až 14 dní.
- V léčbě se musí pokračovat nejméně 2 dny po vymizení příznaků.
- U infekcí způsobených *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytické streptokoky skupiny A) léčba musí trvat nejméně 10 dní.

Kombinovaná léčba při eradikaci infekce *H. pylori* je například klarithromycin 500 mg (dvě tablety po 250 mg nebo jedna tableta po 500 mg) dvakrát denně v kombinaci s amoxicilinem 1000 mg dvakrát denně a omeprazolem 20 mg dvakrát denně po dobu 7 dní.

#### Způsob podání

Klarithromycin lze podávat nezávisle na jídle (viz bod 5.2).

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiná makrolidová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Současné podávání klarithromycinu a některého z následujících léků je kontraindikováno: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid, terfenadin, protože to může způsobit prodloužení intervalu QT a srdeční arytmie, včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání s tikagrelorem, ivabradinem nebo ranolazinem je kontraindikováno.
- Současné podávání klarithromycinu a námelových alkaloidů (tj. ergotaminu nebo dihydroergotaminu) je kontraindikováno, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a perorálního podávání midazolamu je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s prodloužením intervalu QT v anamnéze (vrozené nebo získané prodloužení QT intervalu) nebo ventrikulární srdeční arytmie, včetně torsades de pointes (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 body 4.4 a 4.5).
- Stejně jako je tomu u jiných silných CYP3A4 inhibitorů, klarithromycin nemá být podáván pacientům, kteří užívají kolchicin (viz body 4.4 a 4.5).
- Klarithromycin se nesmí podávat pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení QT intervalu).
- Klarithromycin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jater v kombinaci s poruchou funkce ledvin.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### *Těhotenství*

Lékaři nesmí předepisovat klarithromycin těhotným ženám bez pečlivého zvážení přínosů a rizik, zvláště během prvního a druhého trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

##### *Porucha funkce jater*

Klarithromycin je metabolizován zejména játry. Proto se musí postupovat opatrně při podávání klarithromycinu pacientům s poruchou funkce jater.

U pacientů užívajících klarithromycin byly hlášeny případy jaterní dysfunkce, včetně zvýšení hladin 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). Někteří z pacientů mohli již dříve trpět poruchou jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienti musí být poučeni, že vyskytnou-li se u nich známky a symptomy rozvíjející se poruchy jater, jako je anorexie, ikterus, tmavá moč, pruritus nebo citlivost břišní oblasti, musí být léčba zastavena.

##### *Porucha funkce ledvin*

Je třeba opatrnosti u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Je třeba opatrnosti také při podávání klarithromycinu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin.

##### *Průjem a kolitida*

Při užívání téměř všech antibakteriálních léčiv, včetně makrolidů, byla hlášena pseudomembranózní kolitida, která může být mírná až závažná a život ohrožující. Průjem související s bakterií *Clostridium difficile* (CDAD) byl hlášen při užívání téměř všech antibakteriálních přípravků, včetně klarithromycinu, a může mít různé silné projevy, od lehkého průjmu až po smrtelnou kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky mění běžnou flóru tlustého střeva, což může vést k přemnožení *C. difficile*. CDAD se musí zvažovat u všech pacientů, kteří se k lékaři dostaví s průjmem po užití antibiotik. Je nutné pečlivě vést lékařské záznamy o antimikrobiální léčbě, protože komplikace spojené s CDAD se mohou projevit i více než dva

měsíce po terapii. Proto musí být zvaženo přerušení léčby klarithromycinem bez ohledu na indikaci. Musí být provedeno mikrobiální testování a zahájena odpovídající léčba. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku nesmí být podávány.

#### *Kolchicin*

Při současném podávání klarithromycinu a kolchicinu byly po uvedení na trh hlášeny případy toxicity kolchicinu, zvláště u starších pacientů a/nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin, některé s fatálním výsledkem (viz body 4.5 a 4.8). Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Triazolobenzodiazepiny*

Je třeba opatrnosti při současném podávání klarithromycinu a triazolobenzodiazepinů, jako je triazolam a intravenózně nebo orálně (bukálně) podávaný midazolam (viz bod 4.5).

#### *Aminoglykosidy*

Je třeba opatrnosti při současném podávání klarithromycinu a jiných ototoxických léčivých přípravků, zvláště aminoglykosidů. Během léčby a po léčbě musí být sledovány vestibulární a sluchové funkce.

#### *Kardiovaskulární příhody*

U pacientů léčených makrolidy včetně klarithromycinu bylo pozorováno prodloužení QT intervalu odrážející účinky na srdeční repolarizaci s rizikem rozvoje srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8).

Vzhledem ke zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií (včetně torsade de pointes) je použití klarithromycinu kontraindikováno:

- u pacientů užívajících některý z těchto léků: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid a terfenadin;
- u pacientů s poruchami elektrolytové rovnováhy, jako je hypomagnesemie nebo hypokalemie;
- a u pacientů s anamnézou prodloužení QT intervalu nebo ventrikulární srdeční arytmie (viz bod 4.3).

Dále má být klarithromycin používán s opatrností u těchto pacientů:

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, těžkou srdeční insuficiencí, poruchami vedení vzruchu nebo klinicky významnou bradykardií

Pacienti užívající souběžně jiné léčivé přípravky spojené s prodloužením QT intervalu jiné než ty, které jsou kontraindikovány (viz bod 4.5)

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně klarithromycinu. Tato zjištění je třeba vzít při předepisování klarithromycinu v úvahu stejně jako jeho léčebné přínosy.

#### *Pneumonie*

S ohledem na nebezpečí rezistence *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy, je důležité, aby bylo provedeno testování citlivosti, když je klarithromycin předepisován při komunitní pneumonii. Při nemocniční pneumonii klarithromycin má být podáván v kombinaci s doplňkovými, vhodnými antibiotiky.

#### *Mírné až středně závažné infekce kůže a měkkých tkání*

Tyto infekce jsou nejčastěji způsobeny bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, které mohou být rezistentní na makrolidy. Proto je důležité, aby bylo provedeno testování citlivosti. V případech, kdy nemohou být použita beta-laktamová antibiotika (např. alergie), jiná antibiotika, jako je klindamycin, mají být léky první volby. Současně lze o léčbě makrolidy uvažovat jen v některých případech infekcí kůže a měkkých tkání, jako jsou infekce

způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, erysipel a případy, kdy nelze použít penicilin.

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

#### *Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)*

Současné užívání klarithromycinu a lovastatinu nebo simvastatinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Je třeba opatrnosti, pokud je klarithromycin předepisován spolu s jinými statiny. U pacientů užívajících klarithromycin a statiny byla hlášena rhabdomyolýza. Pacienti by měli být monitorováni s ohledem na možné známky a symptomy myopatie. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, se doporučuje užít nejnižší možnou dávku statinů. Je možné zvážit užití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin, viz bod 4.5).

#### *Perorální hypoglykemická léčiva/inzulin*

Současné podávání klarithromycinu a perorálních hypoglykemických léčiv (jako je sulfonylurea) a/nebo inzulínu může způsobit významnou hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé monitorování glukózy (viz bod 4.5).

#### *Perorální antikoagulancia*

Pokud je klarithromycin podáván spolu s warfarinem, existuje riziko vážného krvácení a významného zvýšení INR (International Normalized Ratio) a protrombinového času (viz bod 4.5). Pokud je pacientům klarithromycin podáván současně s perorálními antikoagulancii musí být INR a protrombinový čas pravidelně sledován.

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

#### *Helicobacter pylori*

Použití jakékoli antimikrobiální terapie, jako je klarithromycin, k léčbě infekce způsobené bakterií *H. pylori* může vést k selekci organismů rezistentních na léčbu.

#### *Superinfekce*

Dlouhodobé užívání může, stejně jako u jiných antibiotik, vést ke kolonizaci se zvýšeným počtem necitlivých bakterií a plísní. Pokud se objeví superinfekce, má být zahájena odpovídající léčba.

#### *Zkřížená rezistence a zkřížená hypersenzitivita s jinými antibiotiky*

Pozornost má být věnována také možnosti zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a jinými makrolidy, stejně jako linkomycinem a klindamycinem.

Pacienti, kteří jsou hypersenzitivní na linkomycin nebo klindamycin, mohou být také hypersenzitivní na klarithromycin. Proto je při předepisování klarithromycinu těmto pacientům nutná opatrnost.

#### *Myasthenia gravis*

Jak je známo u jiných makrolidů, klarithromycin může způsobit exacerbaci nebo zhoršení onemocnění myasthenia gravis, a proto má být u pacientů s onemocněním myasthenia gravis používán s opatrností.

#### *CYP3A4-interakce*

Klarithromycin má být používán s opatrností, pokud je podáván současně s léky, které indukují enzym cytochrom CYP3A4 (viz bod 4.5).

Klaritromycin je inhibitorem CYP3A4 a současné užívání s jinými léčivými přípravky, které jsou do značné míry metabolizovány tímto enzymem, má být omezeno na situace, kdy je to jasně indikováno (viz bod 4.5).

*Pomocné látky*

*Hlinitý lak tartrazinu a hlinitý lak červeně Allura AC*

Tento léčivý přípravek obsahuje tartrazin (E 102) a hlinitý lak červeně Allura AC (E 129), což může způsobit alergické reakce.

*Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Podávání následujících léčivých přípravků je striktně kontraindikováno kvůli možnosti vážných interakcí

*Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin*

U pacientů, kterým byl současně podáván klarithromycin a cisaprid, byly hlášeny zvýšené hladiny cisapridu. To může způsobit prodloužení intervalu QT a srdeční arytmie, včetně ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsades de pointes. Podobné účinky byly pozorovány při současném podávání klarithromycinu a pimozidu (viz bod 4.3).

Bylo sledováno, že makrolidy mění metabolismus terfenadinu, výsledkem mohou být zvýšené hladiny terfenadinu, což bylo občas spojeno se srdečními arytmiemi, jako je prodloužení intervalu QT, ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsades de pointes (viz bod 4.3). Ve studii se 14 zdravými dobrovolníky mělo současně podávání klarithromycinu a terfenadinu za následek dvou až třináásobné zvýšení hladiny kyselého metabolitu terfenadinu v séru a prodloužení intervalu QT, které nevedlo ke klinicky detekovatelnému účinku. Podobné účinky byly pozorovány při současném podávání astemizolu a jiných makrolidů.

*Kolchicin*

Kolchicin je substrátem jak pro CYP3A, tak pro efluxní transportér, P-glykoprotein (Pgp). Je známo, že klarithromycin a další makrolidy inhibují CYP3A a Pgp. Pokud jsou klarithromycin a kolchicin podávány společně, inhibice Pgp a/nebo CYP3A klarithromycinem může vést ke zvýšené expozici kolchicinu. Současné užívání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

*Námelové alkaloidy*

Postmarketingová hlášení naznačují, že současné podávání klarithromycinu s ergotaminem nebo dihydroergotaminem je spojeno s akutní námelovou toxicitou, která je charakterizována vazospasmem, ischemií končetin a jiných tkání, včetně centrálního nervového systému. Současné podávání klarithromycinu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

*Lomitapid*

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

*Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)*

Současné užití klarithromycinu spolu s lovastatinem či simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože tyto statiny podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4 a současná léčba klarithromycinem zvyšuje jejich plazmatickou koncentraci, která zvyšuje riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy. 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 musí být sledováni s ohledem na možné známky a příznaky myopatie.

#### *Perorálně podávaný midazolam*

Když byl midazolam podáván současně s tabletami klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), AUC midazolamu se po perorálním podání midazolamu zvýšilo 7krát. Současné perorální podávání midazolamu a klarithromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Tikagrelor nebo ranolazin*

Současné podávání s tikagrelorem nebo ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

### **Účinky jiných léčivých přípravků na klarithromycin ve formě tablet**

Léky, které jsou induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), mohou indukovat metabolismus klarithromycinu. Výsledkem mohou být subterapeutické hladiny klarithromycinu, které snižují účinnost přípravku. Dále může být nezbytné monitorovat plazmatické hladiny induktoru CYP3A4, který by mohl být zvýšený v důsledku inhibice CYP3A4 působením klarithromycinu (viz také relevantní produktová informace pro podaný inhibitor CYP3A4). Souběžné podávání rifabutinu a klarithromycinu vedlo ke zvýšení hladiny rifabutinu a snížení sérových hladin klarithromycinu spolu se zvýšeným rizikem uveitidy.

Klarithromycin je metabolizován enzymem CYP3A4. Proto silné inhibitory tohoto enzymu mohou inhibovat metabolismus klarithromycinu, což má za následek zvýšené koncentrace klarithromycinu v plazmě.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že ovlivňují cirkulující koncentrace klarithromycinu; může být nutná úprava dávkování klarithromycinu nebo alternativní léčba.

#### *Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin*

Silné induktory cytochromu P450 metabolického systému, jako je efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin mohou urychlovat metabolismus klarithromycinu a tak snižovat plazmatické hladiny klarithromycinu, zatímco zvyšují hladiny 14-OH-klarithromycinu, metabolitu, který je také mikrobiologicky aktivní. Protože mikrobiologické aktivity klarithromycinu a 14-OH-klarithromycinu jsou odlišné pro různé bakterie, může být při současném podávání klarithromycinu a enzymových induktorů očekávaný terapeutický účinek narušen.

#### *Etravirin*

Vlivem etravirinu došlo ke snížení expozice klarithromycinu, nicméně došlo ke zvýšení koncentrace aktivního metabolitu, 14-OH-klarithromycinu. Protože 14-OH-klarithromycin snižuje aktivitu proti komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), může být celková aktivita proti tomuto patogenu pozměněna, měly by proto být zváženy alternativy klarithromycinu při léčbě MAC.

#### *Flukonazol*

Současné podávání 200 mg flukonazolu denně a 500 mg klarithromycinu dvakrát denně 21 zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení průměrné minimální koncentrace klarithromycinu v ustáleném stavu ( $C_{min}$ ) a plochy pod křivkou (AUC) o 33 % a 18 % v tomto pořadí. Koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu v ustáleném stavu nebyly současným podáváním flukonazolu významně ovlivněny. Úprava dávkování klarithromycinu není potřebná.

#### *Antacida a ranitidin*

Zvýšené plazmatické koncentrace klarithromycinu se rovněž mohou objevit při souběžném podávání s antacidy nebo ranitidinem. Není potřebná žádná úprava dávkování.

#### *Ritonavir*

Farmakokinetická studie ukázala, že souběžné podávání 200 mg ritonaviru každých osm hodin a 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin vedlo k významné inhibici metabolismu klarithromycinu.  $C_{max}$  klarithromycinu se zvýšila o 31 %,  $C_{min}$  se zvýšila o 182 % a AUC se zvýšila o 77 % při souběžném podávání ritonaviru. Byla zaznamenána v zásadě kompletní inhibice tvorby 14-OH-klarithromycinu. Z důvodu širokého terapeutického okna klarithromycinu není nutné snižování dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Avšak u pacientů s postižením ledvin má být zvážena následující úprava dávky: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 75 %. Dávky klarithromycinu větší než 1 g/den nemají být podávány spolu s ritonavirem.

Podobná úprava dávkování by měla být zvážena u pacientů se sníženou funkcí ledvin, pokud je ritonavir užíván jako farmakokinetický zesilovač s jinými inhibitory HIV proteázy, včetně atazanaviru a sachinaviru (viz bod níže, Obousměrné interakce léčivých přípravků).

### **Účinky klarithromycinu na jiné léčivé přípravky**

#### Interakce založené na enzymu CYP3A

Současné podávání klarithromycinu, o kterém je známo, že inhibuje CYP3A, a léčivého přípravku, který je primárně metabolizován CYP3A, může být spojeno se zvýšením koncentrací léčivých látek, což může zvyšovat nebo prodlužovat terapeutické a nežádoucí účinky obou současně podávaných léčiv.

Použití klarithromycinu je kontraindikováno u pacientů užívajících substráty CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin z důvodu rizika prodloužení QT intervalu a srdečních arytmií, včetně ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsades de pointes (viz body 4.3 a 4.4.).

Použití klarithromycinu je také kontraindikováno s námelovými alkaloidy, perorálně podávaným midazolamem, inhibitory HMG CoA reduktázy metabolizovanými převážně CYP3A4 (např. lovastatin a simvastatin), kolchicinem, tikagrelorem, ivabradinem a ranolazinem (viz bod 4.3). Současné podávání klarithromycinu s lomitapidem je kontraindikováno z důvodu možného výrazného zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.3).

Při současném podávání klarithromycinu s jinými léčivy, které jsou známé jako substráty enzymu CYP3A, zvláště pokud substrát CYP3A má úzké bezpečnostní rozpětí (např. karbamazepin) a/nebo je substrát značně metabolizován enzymem, je nutná opatrnost. U pacientů, kterým je současně podáván klarithromycin, by měla být zvážena úprava dávkování a je-li to možné, měly by být sérové koncentrace léčiv primárně metabolizovaných CYP3A důkladně sledovány.

Léčivé přípravky nebo skupiny léčiv, o kterých se ví nebo se předpokládá, že jsou metabolizovány stejným izoenzymem CYP3A: alprazolam, karbamazepin, cilostazol, cyklosporin, disopyramid, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intravenózně podávaný), omeprazol, perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban, atypická antipsychotika (např. kvetiapin), chinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastin. Podobnými mechanismy vzájemně reagují léčivé přípravky přes jiné izoenzymy v systému cytochromu P450, včetně fenytoinu, theofylinu a valproatu.

#### Perorální antikoagulancia

*Prímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)*

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

#### *Warfarin a acenokumarol*

V ojedinělých případech mohou pacienti, kteří dostávají kombinovanou léčbu klarithromycinem a perorálními antikoagulantii, zaznamenat zvýšené farmakologické účinky, a dokonce toxické účinky těchto léků. Při současném podávání klarithromycinu a perorálních antikoagulantii je třeba pečlivě monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) nebo protrombinový čas.

#### Antiarytmika

Při souběžném užívání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu byl po jeho uvedení na trh hlášen výskyt torsades de points. Při současném podávání klarithromycinu s těmito léčivými přípravky musí být sledováno EKG kvůli prodloužení intervalu QT. Během léčby klarithromycinem musí být monitorovány sérové hladiny chinidinu a disopyramidu.

Byla zaznamenána postmarketingová hlášení hypoglykemie při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto musí být během současného podávání klarithromycinu a disopyramidu sledovány hladiny glukózy.

#### Perorální antidiabetika nebo inzulin

Při současném podání některých hypoglykemik, jako je nateglinid a repaglinid, může dojít ke klarithromycinem způsobené inhibici CYP3A enzymu, což může způsobit hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé sledování glukózy.

#### Omeprazol

Klarithromycin (500 mg každých 8 hodin) byl podáván v kombinaci s omeprazolem (40 mg denně) zdravým dospělým jedincům. Plazmatické koncentrace omeprazolu v ustáleném stavu se při současném podávání klarithromycinu zvýšily ( $C_{max}$ ,  $AUC_0-24$  a  $t_{1/2}$  vzrostly o 30 %, 89 %, resp. 34 %). Průměrná hodnota 24hodinového gastrického pH byla 5,2, když byl omeprazol podáván samostatně a 5,7, když byl omeprazol podáván spolu s klarithromycinem.

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z těchto inhibitorů fosfodiesterázy je metabolizován přinejmenším zčásti enzymem CYP3A, a CYP3A může být inhibován souběžně podávaným klarithromycinem. Současné podávání klarithromycinu a sildenafilu, tadalafilu nebo vardenafilu by pravděpodobně vedlo ke zvýšené expozici inhibitoru fosfodiesterázy. Musí být zváženo snížení dávkování sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu, pokud jsou tyto léčivé přípravky současně podávány s klarithromycinem.

#### Theofylin, karbamazepin

Výsledky studií naznačují, že pokud byl theofylin nebo karbamazepin podáván současně s klarithromycinem, mírně, ale statisticky významně ( $p \leq 0,05$ ), se zvýšily hladiny cirkulujícího theofylinu nebo karbamazepinu. Může být potřeba vzít do úvahy snížení dávkování.

#### Tolterodin

Primární cesta metabolismu tolterodinu je přes izoformu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Nicméně u podskupiny populace, která postrádá CYP2D6 je identifikovaná cesta metabolismu přes CYP3A. U této podskupiny populace vede inhibice CYP3A k významně vyšším sérovým koncentracím tolterodinu. V přítomnosti inhibitorů CYP3A může být snížení dávky tolterodinu nezbytné, stejně jako klarithromycinu u populace s nízkým metabolizérem CYP2D6.

#### Triazolobenzodiazepiny (např. alprazolam, midazolam, triazolam)

Při souběžném podávání midazolamu s klarithromycinem ve formě tablet (500 mg dvakrát denně) se AUC midazolamu zvýšila 2,7krát po intravenózním podání midazolamu. Při intravenózním souběžném podávání midazolamu a klarithromycinu musí být pacient pečlivě sledován tak, aby byla možná úprava dávek. Podání midazolamu orální cestou, které by mohlo obejít

presystémovou eliminaci léku, pravděpodobně povede k podobné interakci pozorované po intravenózním podání midazolamu spíše než po perorálním podání. Stejná opatření rovněž musí platit pro jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány CYP3A, včetně triazolamu a alprazolamu). U benzodiazepinů, které nejsou metabolizovány CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

Při souběžném podávání klarithromycinu a triazolamu byly postmarketingově hlášeny interakce léčivých látek a účinky na centrální nervový systém (CNS) (např. somnolence a zmatenost). Doporučuje se pacienty sledovat pro zvýšené farmakologické účinky na CNS.

#### Cyklosporin, takrolimus a sirolimus

Souběžné užívání perorální formy klarithromycinu a cyklosporinu nebo takrolimu má za následek více než dvojnásobné zvýšení koncentrací  $C_{min}$  cyklosporinu a takrolimu. Podobné účinky lze rovněž očekávat u sirolimu. Při zahájení léčby klarithromycinem u pacientů, kterým již bylo podáváno kterékoli z uvedených imunosupresiv, musí být pečlivě sledovány plazmatické hladiny cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu a jejich dávky je nutné podle potřeby snížit. Při vysazení klarithromycinu u uvedených pacientů je rovněž nezbytné pečlivé sledování plazmatických hladin cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu, aby bylo možné upravit dávkování.

#### Aprepitant, eletriptan, halofantrin a ziprasidon

Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí *in vivo* popisující interakci mezi klarithromycinem a následujícími léky: aprepitant, eletriptan, halofantrin a ziprasidon. Protože však údaje *in vitro* naznačují, že tyto léky jsou substráty CYP3A, je třeba opatrnosti při jejich současném podávání s klarithromycinem.

Eletriptan nemá být podáván současně s inhibitory CYP3A, jako je klarithromycin.

#### 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.

### **Ostatní interakce léčivých přípravků**

#### Aminoglykosidy

Je nutná opatrnost při současném podávání klarithromycinu s jinými ototoxickými léčivými přípravky, zvláště s aminoglykosidy (viz bod 4.4).

#### Digoxin

O digoxinu se uvažuje jako o substrátu pro efluxní přenašeč, P-glykoprotein (Pgp). Je známo, že klarithromycin inhibuje Pgp. Pokud jsou klarithromycin a digoxin podávány společně, může vést inhibice Pgp klarithromycinem ke zvýšené expozici digoxinu. V průzkumu po uvedení na trh byly rovněž u pacientů, kterým byl současně podáván klarithromycin a digoxin, hlášeny zvýšené sérové koncentrace digoxinu. Někteří pacienti vykazovali odpovídající klinické známky toxicity digoxinu, včetně potenciálně fatálních arytmií. Pokud je pacientům zároveň podáván klarithromycin a digoxin, musí být sérové koncentrace digoxinu pečlivě monitorovány.

#### Zidovudin

Souběžné perorální podávání tablet klarithromycinu a zidovudinu dospělým pacientům infikovaným virem HIV může snižovat koncentrace zidovudinu v ustáleném stavu. Protože se zdá, že klarithromycin zasahuje do absorpce současně a perorálně podávaného zidovudinu, lze se této interakci do velké míry vyhnout ponecháním 4hodinového intervalu mezi dávkami klarithromycinu a zidovudinu. Zdá se, že se toto vzájemné působení nevyskytuje u pediatrických pacientů infikovaných HIV virem, kteří užívají klarithromycin ve formě suspenze se zidovudinem nebo dideoxyinozinem. Tato interakce je nepravděpodobná, je-li klarithromycin podáván intravenózně.

### Fenytoin a valproát

Objevila se spontánní nebo publikovaná hlášení o interakcích inhibitorů CYP3A, včetně klarithromycinu s léčivými látkami, o kterých se neuvažuje jako o metabolizovaných CYP3A (např. fenytoin a valproát). Doporučuje se stanovení sérových hladin těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s klarithromycinem. Byly hlášeny zvýšené sérové hladiny.

### 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 interakce léčivých přípravků**

### Atazanavir

Jak klarithromycin, tak atazanavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a je doložena obousměrná léková interakce. Souběžné užívání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) s atazanavirem (400 mg jednou denně) vede k dvojnásobnému navýšení expozice klarithromycinu, 70% snížení expozice 14-OH-klarithromycinu a 28% nárůstu AUC atazanaviru. Jelikož má klarithromycin široké terapeutické okno, není nezbytné snižování dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin. Dávkování klarithromycinu by mělo být sníženo o 50 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min). U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min by mělo být dávkování klarithromycinu sníženo o 75 % užitím vhodné lékové formy. Dávky klarithromycinu větší než 1000 mg na den by neměly být souběžně užívány s inhibitory proteáz.

### Blokátory kalciových kanálů

Je nutná opatrnost při současném podávání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) s ohledem na riziko hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů mohou být zvýšeny v důsledku interakce. U pacientů užívajících klarithromycin a verapamil současně byla hlášena hypotenze, bradykardie a laktátová acidóza.

### Itrakonazol

Jak klarithromycin, tak itrakonazol jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plazmatické hladiny itrakonazolu, zatímco itrakonazol může zvyšovat plazmatické hladiny klarithromycinu. U pacientů užívajících současně itrakonazol a klarithromycin musí být pečlivě sledovány známky a symptomy zvýšeného a prodlouženého farmakologického účinku.

### Sachinavir

Jak klarithromycin, tak sachinavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a je doložena obousměrná léková interakce. Současné podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) a sachinaviru (měkké želatinové tobolky, 1 200 mg třikrát denně) u 12 zdravých dobrovolníků vedlo k ustálenému stavu AUC a hodnot  $C_{max}$  sachinaviru, které byly vyšší o 177 % až 187 % než u samotného sachinaviru. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klarithromycinu byly vyšší přibližně o 40 % než u samotného klarithromycinu. Při souběžném užívání těchto dvou léčivých přípravků po omezenou dobu není nutné upravovat dávkování u studovaných dávek/lékových forem. Výsledky studií lékových interakcí naznačují, že měkké želatinové tobolky sachinaviru nevykazují stejný účinek jako tvrdé želatinové tobolky sachinaviru. Výsledky studií lékových interakcí, při kterých byla zkoumána interakce samotného sachinaviru, nevykazovaly stejný účinek, který byl sledován při interakci klarithromycinu a kombinace sachinaviru/ritonaviru. Při současném užívání sachinaviru s ritonavirem, je třeba přihlídnout k možnému účinku ritonaviru na klarithromycin.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Nebyla stanovena bezpečnost pro užívání klarithromycinu během těhotenství. Na základě různých výsledků získaných ze studií na zvířatech a zkušenosti u člověka nelze vyloučit nepříznivé účinky na embryofetální vývoj. 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.

Proto se nedoporučuje užívání během těhotenství bez důkladného zvážení přínosů vůči rizikům.

### Kojení

Bezpečnost klarithromycinu užívaného během kojení novorozenců nebyla stanovena. Klarithromycin je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Odhaduje se, že dítě, které je výhradně kojeno, dostane přibližně 1,7% dávky klarithromycinu (v přepočtu na kg tělesné hmotnosti). Protože by se u kojených dětí mohl vyskytnout průjem a mykotické infekce sliznic, kojení musí být přerušeno. Rovněž je nutné mít na paměti možnost senzibilizace. Výhody léčení pro matku musí být porovnány s potenciálním rizikem pro dítě.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku klarithromycinu na fertilitu u lidí. Studie fertility u potkanů neprokázaly žádné škodlivé účinky.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích klarithromycinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Možnost vzniku závratí, vertiga, zmatenosti a dezorientace, které se mohou u léku objevovat, je třeba vzít v úvahu předtím, než bude pacient řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### **a. Přehled bezpečnostního profilu**

Jak pro dospělou, tak i pediatrickou populaci jsou nejčastějšími nežádoucími reakcemi na léčbu klarithromycinem bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení a zkresená chuť. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu makrolidů (viz Tabulkový souhrn nežádoucích účinků v bodě 4.8).

Mezi populacemi pacientů s nebo bez předcházejících mykobakteriálních infekcí nebyly v klinických studiích významné rozdíly v incidenci těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků.

### **b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků**

Následující tabulka ukazuje nežádoucí účinky hlášené na základě klinických studií a z postmarketingové zkušenosti s klarithromycinem ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro perorální suspenzi, prášku pro injekční roztok, tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním.

Nežádoucí účinky, které jsou přinejmenším pravděpodobně spojené s užíváním klarithromycinu, jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a jejich četnosti dle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (nežádoucí účinky ze zkušeností po uvedení na trh; z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny dle klesající závažnosti, pokud lze závažnost určit.

Třída orgánového	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až	Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )	Není známo* (z dostupných
------------------	-----------------------------	-------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------

systemu		< 1/10)	< 1/100)		údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Celulitida <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritida <sup>2</sup> , infekce <sup>3</sup> , vaginální infekce		Pseudomembranózní kolitida, erysipel, erytrasma
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytémie <sup>3</sup> , eozinofilie <sup>4</sup>		Agranulocytóza, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému <sup>5</sup>			Anafylaktoidní reakce <sup>1,5</sup> , hypersenzitivita		Anafylaktická reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie, snížená chuť k jídlu		Hypoglykemie <sup>5</sup>
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, nervozita <sup>3</sup> ,		Psychotická porucha, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, dezorientovanost, halucinace, abnormální sny, mánie
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie, bolest hlavy	Ztráta vědomí <sup>1</sup> , dyskineze <sup>1</sup> , závratě, somnolence <sup>5</sup> , tremor		Křeč, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, porucha sluchu, tinnitus		Hluchota
Srdeční poruchy			Srdeční zástava <sup>1</sup> , fibrilace síní <sup>1</sup> , prodloužení intervalu QT na EKG <sup>5</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitace		Torsades de pointes, ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace
Cévní poruchy		Vazodilatace <sup>1</sup>			Krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma <sup>1</sup> , epistaxe <sup>2</sup> , plicní embolie <sup>1</sup>		
Gastrointestinální poruchy		Průjem, zvracení, dyspepsie, nauzea, bolest břicha	Oesofagitida <sup>1</sup> , refluxní choroba jícnu <sup>2</sup> , gastritida, proktalgie <sup>2</sup> , stomatitida, glositida, distenze břicha <sup>4</sup> , konstipace,		Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů

			suchost v ústech, eruktace, flatulence		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální výsledky funkčních jaterních testů	Cholestáza <sup>4</sup> , hepatitida <sup>4</sup> , zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy <sup>4</sup>		Selhání jater, hepatocelulární žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, hyperhidróza	Bulózní dermatitida <sup>1</sup> , pruritus, urtikárie, makulopapulózní vyrážka <sup>3</sup>		Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, vyrážka vyvolaná lékem s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové spasmy <sup>3</sup> , muskuloskeletální ztuhlost <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup> , artralgie		Rhabdomyolýza <sup>2,5</sup> myopatie
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi <sup>1</sup> , zvýšení hladiny kreatininu v moči <sup>1</sup>		Renální selhání, intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě vpichu injekce <sup>1,5</sup>	Bolest v místě vpichu injekce <sup>1,5</sup> zánět v místě vpichu injekce <sup>1,5</sup>	Malátnost <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , astenie, bolest na prsou <sup>4</sup> , zimnice <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>		
Vyšetření			Abnormální poměr albumin/globulin <sup>1</sup> , zvýšení		Zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru <sup>5</sup> ,

			alkalické fosfatázy v krvi <sup>4</sup> , zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi <sup>4</sup>	prodloužení protrombinového času <sup>5</sup> , abnormální zbarvení moči
--	--	--	---	--

\*Jelikož jsou tyto účinky hlášeny spontánně z populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo zjistit kauzální vztah k lékové expozici. Odhadovaná expozice pacienta ke klarithromycinu je vyšší než 1 bilion dní užívání.

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky hlášené jen pro prášek pro injekční roztok

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky hlášené jen pro tablety s prodlouženým uvolňováním

<sup>3</sup> Nežádoucí účinky hlášené jen pro granule pro perorální suspenzi

<sup>4</sup> Nežádoucí účinky hlášené jen pro tablety s okamžitým uvolňováním

<sup>5</sup> viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Pro intravenózně podávaný klarithromycin je specifická flebitida v místě podání injekce, bolest v místě podání injekce, bolest cévy v místě vpichu a zánět v místě podání injekce.

U některých pacientů, u kterých byla hlášena rhabdomyolýza, byl klarithromycin podáván současně s jinými léky, o kterých je známo, že souvisejí s rhabdomyolýzou (jako např. statiny, fibráty, kolchicinem nebo alopurinolem (viz body 4.3 a 4.4).

Vzácně byla hlášena hypoglykemie, někdy se objevila u pacientů, kteří současně perorálně užívali hypoglykemická léčiva nebo inzulin (viz body 4.4 a 4.5).

V případě, že byl klarithromycin podáván souběžně s triazolamem, byly po uvedení klarithromycinu na trh hlášeny lékové interakce a účinky na centrální nervový systém (CNS) (např. somnolence a zmatenost). Doporučuje se sledování pacientů pro zvýšené farmakologické účinky na CNS (viz bod 4.5).

Vzácně byly tablety s prodlouženým uvolňováním zaznamenány ve stolici, často u pacientů s anatomickými (včetně ileostomie nebo kolostomie) nebo funkčními gastrointestinálními poruchami se zkráceným GI transportním časem. V některých případech se zbytky tablet objevily v spojení s průjemem. U pacientů, u kterých se objeví zbytky tablet ve stolici a nedojde ke zlepšení jejich stavu, se doporučuje přechod na léčbu klarithromycinem v jiné lékové formě (např. suspenze) nebo jiným antibiotikem.

Zvláštní populace: Nežádoucí účinky u imunokompromitovaných pacientů (viz „Jiné zvláštní populace“).

### d. Pediatrická populace

U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly klinické studie provedeny za použití klarithromycinu ve formě suspenze. Proto by děti mladší 12 let měly užívat klarithromycin ve formě suspenze. Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků se u dětí předpokládají stejně jako u dospělých.

### e. Jiné zvláštní populace

#### *Imunokompromitovaní pacienti*

U pacientů s AIDS nebo u jiných imunokompromitovaných pacientů, kteří podstupovali léčbu mykobakteriálních infekcí vyššími dávkami klarithromycinu a po delší období, bylo často obtížné rozlišit nežádoucí účinky pravděpodobně spojené s podáváním klarithromycinu a známky nakažení HIV virem nebo přidruženého onemocnění.

U dospělých pacientů, kteří byli léčeni denní dávkou 1 000 mg a 2 000 mg klarithromycinu, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: nauzea, zvracení, zkreslená chuť, bolest břicha, průjem, vyrážka, flatulence, bolest hlavy, konstipace, porucha sluchu, zvýšení SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) a SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase). S nižší

frekvencí byly dále hlášeny dyspnoe, insomnie a suchost v ústech. Výskyt byl srovnatelný u pacientů léčených 1 000 mg a 2 000 mg, ale obvykle byl 3-4krát častější u pacientů, kterým byly podávány denní dávky klarithromycinu 4 000 mg.

U imunokompromitovaných pacientů byla hodnocení laboratorních hodnot prováděna analýzami hodnot mimo abnormální hladiny (např. extrémně vysoký nebo nízký limit) stanovených testů. Na základě tohoto kritéria měla přibližně 2-3 % pacientů, kteří dostávali 1 000 mg nebo 2 000 mg klarithromycinu denně, závažně a abnormálně zvýšené hladiny SGOT a SGPT a abnormálně nízký počet bílých krvinek a krevních destiček. Nižší procento pacientů v těchto dvou skupinách dávkování mělo zvýšenou také hladinu močoviny v krvi. Mírně vyšší výskyt abnormálních hodnot všech parametrů, kromě počtu bílých krvinek, byl zaznamenán u pacientů, kteří dostávali 4 000 mg klarithromycinu denně.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Bylo hlášeno, že požití velkého množství klarithromycinu způsobuje gastrointestinální příznaky. Příznaky předávkování mohou do velké míry odpovídat profilu nežádoucích účinků. U pacienta s bipolární poruchou v anamnéze byly po požití 8 g klarithromycinu pozorovány poruchy duševního stavu, paranoidní chování, hypokalemie a hypoxemie.

### Léčba

Neexistuje specifické antidotum předávkování. Jako u ostatních makrolidů, ani zde se neočekává, že budou sérové hladiny klarithromycinu významně ovlivněny hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Nežádoucí účinky provázející předávkování musí být léčeny rychlou eliminací nevstřebaného léku a zavedením podpurných opatření. Závažné akutní alergické reakce, jako například anafylaktický šok, lze pozorovat zřídka. Při prvních příznacích reakcí přecitlivělosti musí být léčba přípravkem klarithromycin ukončena a okamžitě musí být zahájena potřebná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy  
ATC kód: J01F A09

### Mechanismus účinku

Klarithromycin je polosyntetický derivát erythromycinu A. Jeho antibakteriální účinek je důsledkem vazby na 50 S ribosomální podjednotku citlivých bakterií a potlačení syntézy proteinů. Je vysoce účinný proti širokému spektru aerobních a anaerobních gram pozitivních a gram negativních organismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně dvakrát nižší než MIC erythromycinu.

14-hydroxymetabolit klarithromycinu má rovněž antimikrobiální účinek. Minimální inhibiční koncentrace tohoto metabolitu jsou rovny minimálním inhibičním koncentracím výchozí sloučeniny nebo jsou dvakrát vyšší. Výjimkou je *H. influenzae*, kde je 14-hydroxymetabolit dvakrát účinnější než výchozí sloučenina.

PK/PD vztah

Klarithromycin je intenzivně distribuován do tělesných tkání a tekutin. Vzhledem k vysoké penetraci tkáně je intracelulární koncentrace vyšší než sérová koncentrace. Koncentrace klarithromycinu v tonzilách a celé plicní tkáni jsou 2 až 6krát vyšší než koncentrace pozorované v séru. Koncentrace v tkáních a séru pozorované ve studiích s tabletami s okamžitým uvolňováním jsou uvedeny níže.

Průměrná koncentrace klarithromycinu [250 mg BID]

Typ tkáně	Tkáň	Sérum
Tonzily	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Plíce	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Klaritromycin se rozsáhle akumuloval v alveolárních makrofázích (AM), přičemž hladiny AM byly u většiny subjektů přibližně 100 až 600krát vyšší než v plazmě a 4 až 18krát vyšší než v tekutině z epitelální výstelky. Zatímco koncentrace 14(R)-hydroxyklarithromycinu v AM nebyly u některých subjektů kvantifikovatelné a byly spíše variabilní, hladiny AM byly obecně podobné pro tablety s řízeným uvolňováním a pro tablety s okamžitým uvolňováním. Koncentrace v AM byly vyšší než v plazmě, ale akumulace byla nižší u metabolitu než u původního klarithromycinu.

#### Mechanismy rezistence

Mechanismy rezistence na makrolidy zahrnují změnu cílového místa pro antibiotikum nebo jsou založeny na modifikaci a/nebo aktivním vyplavení antibiotika. Rozvoj rezistence mohou zprostředkovat plazmidy nebo chromozomy, rezistence může být indukovaná nebo existovat konstitučně. Bakterie rezistentní na makrolidy vytvářejí enzymy, které způsobují metylaci reziduálního adeninu na ribozomální RNA a následně inhibici vazby antibiotik na ribozomy. Organismy rezistentní na makrolidy jsou obecně zkříženě rezistentní na linkosamidy a streptogramin B v důsledku methylace ribosomálního vazebného místa. Klarithromycin rovněž patří mezi silné induktory tohoto enzymu. Makrolidy mají navíc bakteriostatický účinek v důsledku inhibice peptidyltransferázy ribosomů.

Mezi klarithromycinem, erythromycinem a azithromycinem existuje úplná zkřížená rezistence. Stafylokoky rezistentní na methicilin a *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin jsou rovněž rezistentní na makrolidy jako je klarithromycin.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ertapenemu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Citlivost

Prevalence získané rezistence u vybraného druhu se může lišit podle zeměpisné lokality a času a zejména při léčbě těžkých infekcí je vhodné mít k dispozici lokální informace o rezistenci. Podle potřeby je nutná konzultace s odborníkem v případě, že místní prevalence rezistence je taková, že povaha agens je přinejmenším u některých typů infekcí nejasná.

<b>Kategorie 1: citlivé organismy</b>		
<b>Grampozitivní</b>	<b>Gramnegativní</b>	<b>Ostatní</b>

<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> skupiny F	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Kategorie 2: organismy, pro které může být získaná rezistence problematická #</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní nebo citlivé* na meticilin) + Stafylokoky koaguláza negativní + <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> skupiny B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>		
<b>Kategorie 3: přirozeně rezistentní organismy</b>		
<i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegativní tyčinky nefermentující laktózu		
* druhy, proti kterým byla účinnost prokázána v klinických studiích (pokud jsou citlivé) § Hraniční hodnoty pro makrolidy a příbuzná antibiotika byly nastaveny tak, aby bylo možné kategorizovat <i>H. influenzae</i> divokého typu jako přechodný stupeň + Označuje druhy, u kterých byla pozorována vysoká míra rezistence (tj. vyšší než 50 %) v jedné nebo více oblastech/zemích/regiích EU # ≥ 10% rezistence alespoň v jedné zemi Evropské unie		

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání je klarithromycin rychle a dobře absorbován z gastrointestinálního traktu – zejména z jejunu – a je při prvním průchodu játry rozsáhle metabolizován. Absolutní biologická dostupnost tablet klarithromycinu o obsahu 250 mg je přibližně 50 %. Potrava mírně zpomaluje absorpci, nemá však vliv na rozsah biologické dostupnosti. Proto lze tablety klarithromycinu podávat nezávisle na jídle. Vzhledem k chemické struktuře (6-O-methylerythromycin) je klarithromycin poměrně odolný proti degradaci žaludeční kyselinou. Maximální plazmatické koncentrace 1-2 µg/ml klarithromycinu byly pozorovány u dospělých po perorálním podání 250 mg dvakrát denně. Po podání 500 mg klarithromycinu dvakrát denně byla maximální plazmatická koncentrace 2,8 µg/ml.

Po podání 250 mg klarithromycinu dvakrát denně dosáhl mikrobiologicky aktivní 14-hydroxymetabolit maximální plazmatické koncentrace 0,6 µg/ml. *Ustáleného stavu* se dosáhne za 2 dny po podání.

### Distribuce

Klarithromycin dobře vstupuje do různých kompartmentů, odhadovaný distribuční objem je 200-400 l. Koncentrace klarithromycinu v některých tkáních jsou oproti koncentracím látky v krevním oběhu několikrát vyšší. Ve tkáni tonzil i v plicní tkáni byly zjištěny zvýšené koncentrace. Klarithromycin rovněž proniká do žaludeční sliznice.

Klarithromycin se v terapeutických koncentracích přibližně z 80 % váže na plazmatické proteiny.

### Biotransformace a eliminace

Klarithromycin je rychle a rozsáhle metabolizován v játrech zahrnující cytochromový systém P450. Metabolismus zahrnuje zejména N-dealkylaci, oxidaci a stereospecifickou hydroxylaci na pozici C 14.

Farmakokinetika klarithromycinu je nelineární z důvodu saturace jaterního metabolismu při vysokých dávkách. Eliminační poločas se prodloužil ze 2-4 hodin po podání 250 mg klarithromycinu dvakrát denně na 5 hodin po podání 500 mg klarithromycinu dvakrát denně. Poločas aktivního 14-hydroxymetabolitu po podání 250 mg klarithromycinu dvakrát denně má rozsah 5 až 6 hodin.

Po perorálním podání radioaktivního klarithromycinu se 70-80 % radioaktivity nalézá ve stolici. Přibližně 20-30 % klarithromycinu se shromažďuje jako nezměněná léčivá látka v moči. Tento podíl narůstá při zvýšení dávky. Pokud není dávka snížena, zvyšuje porucha funkce ledvin hladiny klarithromycinu v plazmě.

Celková plazmatická clearance byla odhadována přibližně na 700 ml/min, přičemž renální clearance je přibližně 170 ml/min.

### Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin: Důsledkem snížené funkce ledvin jsou zvýšené plazmatické hladiny klarithromycinu a jeho aktivního metabolitu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve čtyřtýdenní studii na zvířatech souvisela toxicita klarithromycinu s dávkou a délkou léčby. U všech druhů byly první příznaky toxicity pozorovány na játrech, kde byly po 14 dnech u psů a opic pozorovány léze. Systémové hladiny expozice související s touto toxicitou nejsou podrobně známy, toxické dávky však byly zřetelně vyšší než terapeutické dávky doporučené u lidí.

Ve studiích s klarithromycinem *in vitro* nebo *in vivo* nebyly zjištěny mutagenní účinky.

Studie reprodukční toxicity prokázaly, že podávání klarithromycinu v dávkách 2x vyšších než jsou klinické dávky u králíků (i.v.) nebo 10x vyšších než jsou klinické dávky u opic (p.o.) měly za důsledek zvýšenou incidenci spontánních potratů. Tyto dávky souvisely s toxicitou pro matku. Ve studiích na potkanech nebyla zaznamenána embryotoxicita ani teratogenita. Avšak u potkanů, kterým byly podávány dávky 150 mg/kg/den, byly pozorovány kardiovaskulární malformace. U myši byl při dávkách 70x převyšujících klinické dávky pozorován rozštěp patra s proměnlivou incidencí (3-30 %).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K 30

Hydroxid hořečnatý

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Kyselina stearová 95%

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 400  
Hlinitý lak tartrazinu (E 102)  
Hlinitý lak červeně Allura AC (E 129)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)  
Vanilin

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Clarithromycin Teva 250 mg:

Průhledný nebo bílý neprůhledný PVC/Al nebo PVC/PVdC/Al blistr.

Velikosti balení: 7, 8, 10, 12, 14, 14 (kalendářní balení), 16, 20, 30, 100 a 120 (10x12) tablet (klinické balení).

Clarithromycin Teva 500 mg:

Průhledný nebo bílý neprůhledný PVC/Al nebo PVC/PVdC/Al blistr.

Velikosti balení: 7, 8, 10, 14, 14 (kalendářní balení), 16, 20, 21, 30, 42 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Radlická 3185/1c

150 00 Praha 5, Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO / REGISTRACNÍ ČÍSLA**

Clarithromycin Teva 250 mg: 15/613/05-C

Clarithromycin Teva 500 mg: 15/614/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28.12.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 20.10.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2025