Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls128276/2009

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clarithromycin - Teva 250 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje clarithromycinum 250 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin je indikován 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 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.

<u>Dospělí a mladiství</u>
Obvyklá 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.

Děti
Klarithromycin ve formě tablet není vhodný pro děti mladší 12 let, které váží méně než 30 kg. Pro tyto pacienty jsou vhodnější jiné lékové formy.

Starší pacienti
Stejně jako dospělí.

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 jinými vhodnými antimikrobiálními léky a inhibitory protonové pumpy.

Poškození ledvin
Kromě pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) není zpravidla potřebná úprava dávek. Pokud je úprava potřebná, celková denní dávka se musí snížit o polovinu, například 250 mg jednou denně nebo 250 mg dvakrát denně u těžších infekcí. Délka podávání těmto pacientům nesmí přesáhnout 14 dní.

Délka léčby
Délka léčby klarithromycinem závisí na klinickém stavu pacienta a vždy ji musí určit lékař.
- Obvyklá délka léčby je 7 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 amoxycilinem 1 000 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

- Přecitlivělost na léčivou látku klarithromycin, na jiné makrolidy nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Souběžné podávání derivátů námelových alkaloidů (viz bod 4.5).
- Souběžné podávání s cisapridem, pimozidem a terfenadinem. Zvýšení hladin cisapridu, pimozidu a terfenadinu může způsobit prodloužení intervalu QT a srdeční arytmie, včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a torsade de pointes. Podobné účinky byly pozorovány při souběžném podávání astemizolu a jiných makrolidů (viz bod 4.5).
- Hypokalemie (riziko prodloužení intervalu QT).
- Klarithromycin nesmí být souběžně užíván se simvastatinem, nebo lovastatinem. Tyto léčivé přípravky musí být během léčby klarithromycinem vysazeny (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klarithromycin je vylučován převážně játry. Proto se musí postupovat opatrně při podávání klarithromycinu pacientům s poškozenými jaterními funkcemi nebo pacientům, kteří současně užívají potenciálně hepatotoxické přípravky.

Při poškození renálních funkcí musí být stejně jako u jiných antibiotik dávkování klarithromycinu vhodně sníženo v závislosti na stupni poškození (viz bod 4.2). U starších pacientů se musí uvažovat o možnosti poškození ledvin.

Léčba infekce *H. pylori* klarithromycinem může způsobit selekci rezistentních organismů.

Pacienti přecitlivělí na linkomycin nebo klindamycin mohou být rovněž přecitlivělí na klarithromycin. Proto je při předepisování klarithromycinu těmto pacientům nutná opatrnost.

Dlouhodobé nebo opakované použití klarithromycinu může mít za následek superinfekci necitlivými organismy. Pokud dojde k superinfekci, léčba klarithromycinem musí být ukončena.

Při užívání širokospektrých antibiotik byla pozorována pseudomembranózní kolitida. Proto je důležité vzít v úvahu tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během léčby klarithromycinem nebo po ní vyvine těžký průjem.

Tak jako jiné makrolidy, i klarithromycin může způsobit exacerbaci nebo zhoršení myasthenia gravis a pacientům s myasthenia gravis proto musí být podáván velmi opatrně.

Vzhledem k riziku prodloužení intervalu QT musí být klarithromycin používán opatrně u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, komorovou arytmií v anamnéze, těžkou srdeční insuficiencí, nekompenzovanou hypokalemií a/nebo hypomagnesemií, bradykardií (< 50 srdečních tepů/min) nebo při souběžném podávání jiných léčivých přípravků prodlužujících interval QT. Klarithromycin nesmí být používán u pacientů s vrozeným nebo zdokumentovaným získaným prodloužením intervalu QT (viz bod 4.5).

Klarithromycin musí být podáván opatrně u pacientů, kteří již užívají induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4 a jeho souběžné podávání s jinými léčivými přípravky, které jsou ve velkém rozsahu metabolizovány tímto enzymem, musí být omezeno pouze na případy, kdy je jeho podávání jasně indikováno (viz bod 4.5).

Klarithromycin potlačuje metabolismus některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy, což má za následek zvýšené koncentrace těchto látek v plazmě (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje tartrazin, který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace
Souběžné podávání klarithromycinu a terfenadinu, cisapridu, pimozidu, námelových alkaloidů, simvastatinu nebo lovastatinu je kontraindikováno.

Účinky jiných léčivých přípravků na klarithromycin ve formě tablet
Klarithromycin je metabolizován enzymem CYP3A4. Proto silné inhibitory tohoto enzymu mohou inhibovat metabolismus klarithromycinu, což má za následek zvýšené koncentrace klarithromycinu v plazmě.

I když plazmatické koncentrace klarithromycinu a omeprazolu mohou být při souběžném podávání zvýšeny, není potřebná žádná úprava dávkování. Zvýšené plazmatické koncentrace klarithromycinu se rovněž mohou objevit při souběžném podávání s antacidy nebo ranitidinem. Není potřebná žádná úprava dávkování.

Bylo prokázáno, že ritonavir (200 mg třikrát denně) je inhibitorem metabolismu klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), přičemž zvýšení C_{max}, C_{min} a AUC při současném podávání s ritonavirem je 31, 182 a 77 %. Tvorba aktivního 14-OH-hydroxymetabolitu byla téměř úplně inhibována. U pacientů s normální funkcí ledvin pravděpodobně není potřebné snížení celkové dávky, denní dávka klarithromycinu však nesmí překročit 1 g. U pacientů s poškozením ledvin musí být zváženo

snížení dávek. Pacientům s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min je nutné dávku klarithromycinu snížit o 50 % a při clearance kreatininu < 30 ml/min je nutné dávku snížit o 75 %.

Induktory CYP3A4 (například rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, přípravky z třezalky tečkované) mohou indukovat metabolismus klarithromycinu. Výsledkem mohou být subterapeutické hladiny klarithromycinu, které snižují účinnost přípravku. Pokud je klarithromycin jasně indikován, může být nezbytné zvýšit dávku klarithromycinu a pečlivě monitorovat jeho účinnost a bezpečnost. Může být potřebné další monitorování plazmatických hladin induktoru CYP3A4, protože tyto hladiny mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 klarithromycinem (viz též příslušný souhrn údajů o přípravku pro podávaný inhibitor CYP3A4). Souběžné podávání rifabutinu a klarithromycinu mělo za následek zvýšení hladiny rifabutinu v séru a snížení hladiny klarithromycinu v séru a zvýšené riziko uveitidy.

Účinky klarithromycinu na jiné léčivé přípravky
Klarithromycin je inhibitorem metabolizujícího enzymu CYP3A4 a transportního P-glykoproteinu. Stupeň inhibice pro různé substráty CYP3A4 je těžko předvídatelný. Proto se klarithromycin nesmí užívat během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4, pokud nelze pečlivě monitorovat jejich plazmatické hladiny, terapeutické účinky nebo nežádoucí účinky substrátu CYP3A4. U léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4 a jsou podávány souběžně s klarithromycinem, může být nezbytné snížení dávky. Druhou možností je přerušení léčby těmito přípravky během léčby klarithromycinem.

Léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QT
Uvádí se, že klarithromycin je inhibitorem metabolismu cisapridu a terfenadinu s dvojnásobným až trojnásobným nárůstem plazmatických hladin u terfenadinu. Ten je spojen s prodloužením intervalu QT a srdečními arytmiemi včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a torsade de pointes. Podobné příznaky byly popsány u pacientů, kteří byli léčeni pimozidem v kombinaci s klarithromycinem. Souběžné podávání klarithromycinu a terfenadinu, cisapridu nebo pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Byly popsány případy torsade de pointes u pacientů, kterým byly souběžně podávány klarithromycin a chinidin nebo disopyramid. Proto musí být tyto kombinace vyloučeny nebo se musí pečlivě sledovat plazmatické hladiny chinidinu nebo disopyramidu tak, aby byla možná úprava dávek. Pokud je klarithromycin podáván pacientům, kteří jsou léčeni jinými přípravky s možností prodloužení intervalu QT, je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy
Klarithromycin je inhibitorem metabolismu některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy, což má za následek zvýšené koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě. Vzácně byla u pacientů léčených klarithromycinem a simvastatinem nebo lovastatinem pozorována rabdomyolýza spolu se zvýšenými plazmatickými koncentracemi. Klarithromycin nesmí být souběžně podáván spolu se simvastatinem nebo lovastrinem (viz bod 4.3). Klarithromycin může způsobit podobné interakce s atorvastatinem a interakce v menším rozsahu s cerivastatinem. Pokud je léčba klarithromycinem indikována u pacientů léčených simvastatinem, lovastatinem, atorvastatinem nebo cerivastatinem, musí být u těchto pacientů monitorován výskyt příznaků myopatie.

Námelové alkaloidy (například dihydroergotamin, ergotamin)
Byly hlášeny případy ergotismu způsobeného zvýšenými plazmatickými hladinami námelových alkaloidů v případech, kdy byly uvedené přípravky podávány společně s makrolidy. Tato kombinace je kontraindikována (viz bod 4.3).

Benzodiazepiny
Při souběžném podávání midazolamu s klarithromycinem ve formě tablet (250 mg dvakrát denně) se AUC (plocha pod křivkou koncentrace-čas) midazolamu zvýšila 2,7krát po intravenózním podání midazolamu a 7krát po jeho perorálním podání. Souběžné podávání midazolamu ve formě

tablet a klarithromycinu musí být vyloučeno. Při intravenózním souběžném podávání midazolamu a klarithromycinu musí být pacient pečlivě sledován tak, aby byla možná úprava dávek. Stejná opatření rovněž musí platit pro jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány CYP3A4, zejména pro triazolam a rovněž alprazolam. U benzodiazepinů, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

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.

Digoxin
Při souběžném podávání s klarithromycinem může být koncentrace digoxinu zvýšena. Po zahájení nebo ukončení souběžného podávání s klarithromycinem se musí monitorovat plazmatické koncentrace digoxinu, protože může být potřebná úprava dávky.

Teofylin
Podávání klarithromycinu pacientům, kteří užívají teofylin, je spojeno se vzestupem sérových koncentrací teofylinu a potenciální teofylinovou toxicitou.

Warfarin
Při používání klarithromycinu u pacientů užívajících warfarin mohou být účinky warfarinu zesíleny. Proto u těchto pacientů musí být často monitorován protrombinový čas.

Zidovudin
Souběžné perorální podávání tablet klarithromycinu a zidovudinu dospělým pacientům infikovaným virem HIV může snižovat hladiny zidovudinu v ustáleném stavu. Tomu lze z velké míry zabránit časovým odstupem 1 až 2 hodiny mezi dávkami klarithromycinu a zidovudinu. U dětí nebyly takovéto reakce hlášeny.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o používání klarithromycinu v prvním trimestru u více než 200 těhotenství nepřinesly jasný průkaz teratogenních účinků ani nežádoucích účinků na zdraví novorozence. Z údajů o používání u omezeného počtu těhotných žen, kterým byl přípravek podáván v prvním trimestru, vyplývá možnost zvýšeného rizika potratů. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Údaje ze studií na zvířatech prokázaly přítomnost reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Riziko pro člověka není známo. Klarithromycin lze podávat těhotným ženám pouze po pečlivé analýze rizik a přínosů.

Kojení
Klarithromycin a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mateřského mléka. Protože by se u kojených dětí mohl vyskytnout průjem a mykotické infekce sliznic, kojení musí být přerušeno. Rovněž je nutné mít na paměti možnost senzibilace. Výhody léčení pro matku musí být porovnány s potenciálním rizikem pro dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích klarithromycinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při těchto činnostech je nutné mít na paměti možný výskyt nežádoucích reakcí, jako jsou závratě, vertigo, zmatenost a dezorientovanost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dospělých užívajících klarithromycin ve formě tablet byly průjem (3 %), nauzea (3 %), abnormální chuť (3 %), dyspepsie (2 %), bolesti nebo nepříjemné pocity v oblasti břicha (2 %) a bolesti hlavy (2 %).

V tomto bodě jsou nežádoucí účinky definovány následujícím způsobem:
velmi časté (> 1/10); časté (> 1/100, < 1/10), méně časté (> 1/1 000, < 1/100); vzácné (> 1/10 000, < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000).

Infekce a infestace
Časté: Moniliáza dutiny ústní.
Stejně jako u jiných antibiotik, dlouhodobé používání může mít za následek rozmnožení necitlivých organismů.

Poruchy krve a lymfatického systému
Méně časté: Snížené hladiny leukocytů.
Velmi vzácné: Trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému
Méně časté: Alergické reakce od kopřivky a mírných kožních vyrážek až po anafylaxi.

Psychiatrické poruchy
Velmi vzácné: Úzkost, insomnie, halucinace, psychóza, dezorientace, depersonalizace, noční můry, zmatenost.

Poruchy nervového systému
Časté: Bolesti hlavy, poruchy čichu.
Velmi vzácné: Závratě, vertigo, parestezie, křeče.

Poruchy ucha a labyrintu
Vzácné: Tinitus.
Velmi vzácné: Reverzibilní ztráta sluchu.

Srdeční poruchy
Velmi vzácné: Prodloužení intervalu QT, komorová tachykardie, torsade de pointes.

Gastrointestinální poruchy
Časté: Nauzea, průjem, zvracení, bolesti břicha, dyspepsie, stomatitida, glositida, reverzibilní změny zbarvení jazyka a zubů, abnormality chuti, např. kovová nebo hořká pachuť.
Velmi vzácné: Pankreatitida. Velmi vzácně byla po klarithromycinu hlášena pseudomembranózní kolitida, která může být mírná až život ohrožující.

Poruchy jater a žlučových cest
Méně časté: Jaterní dysfunkce, která je obvykle přechodná a reverzibilní, hepatitida a cholestáza se žloutenkou nebo bez ní.
Velmi vzácné: Selhání jater s fatálním průběhem bylo hlášeno zejména u pacientů s preexistujícím onemocněním jater nebo u pacientů, kteří užívají jiné hepatotoxické léčivé

přípravky.

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Méně časté: Artralgie, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest
Velmi vzácné: Intersticiální nefritida, renální selhání.

Vyšetření
Časté: Zvýšení dusíku močoviny v krvi
Méně časté: Prodloužení protrombinového času, zvýšený sérový kreatinin, změny funkčních jaterních testů (zvýšené hladiny transamináz).
Velmi vzácné: Hypoglykemie byla pozorována zejména při souběžném podávání antidiabetických léčivých přípravků a inzulínu.

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace:
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, hypokalémie a hypoxémie.

Léčba intoxikace:
Neexistuje specifické antidotum předávkování. Sérové hladiny klarithromycinu nelze snížit pomocí hemodialýzy ani pomocí peritoneální dialýzy.

Nežádoucí účinky provázející předávkování musí být léčeny výplachem žaludku a podpůrnou léčbou. 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: 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 baktérií a potlačení syntézy proteinů. Je vysoce účinný proti širokému spektru aerobních a anaerobních grampozitivních a gramnegativních 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.

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 methylaci 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 koncentrace

Podle dokumentace NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) z roku 2003 byly pro klarithromycin definovány následující hraniční koncentrace:

- *Staphylococcus* spp.: ≤ 2 µg/ml citlivé, ≥8 µg/ml rezistentní
- *Haemophilus* spp.: ≤ 8 µg/ml citlivé
- *Streptococcus* spp. včetně *S. pneumoniae*: ≤0,25 µg/ml citlivé, ≥1 µg/ml rezistentní

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.

Běžně citlivé druhy (rezistence < 10 % ve všech členských státech EU)
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Streptococcus skupina A
Streptococcus skupina B
Streptococcus skupina C, F, G
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Legionella spp.
Anaerobní mikroorganismy
Bacteroides spp.
Peptococcus/Peptostreptococcus spp.
Clostridium spp., jiné než *C. difficile*
Fusobacterium spp.
Jiné mikroorganismy
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence (rezistence ≥ 10 % nejméně v 1 členském státě EU)
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Staphylococcus aureus, citlivý na methicilin
*Streptococcus pneumoniae**
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus, rezistentní na methicilin nebo na erythromycin
Jiné mikroorganismy
Mycobacterium tuberculosis

*Poznámky k rezistenci viz bod "Mechanismy rezistence"

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:
Po perorálním podání je klarithromycin rychle a dobře absorbován z gastrointestinálního traktu – zejména z jejuna – a je při prvním průchodu játry rozsáhle metabolizován. Absolutní biologická dostupnost tablet klarithromycinu o hmotnosti 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. 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 z 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 renální insuficience hladiny klarithromycinu v plazmě.

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

Zvláštní populace:
Poškození 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 myší byl při dávkách 70 x 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 celulosa
Povidon 40
Hydroxid hořečnatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina stearová 95%
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Vanilin
Potahová soustava OPADRY 03B22426 žlutá:
Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý
Makrogol 400
Hlinitý lak tartrazinu
Hlinitý lak červeně Allura AC
Hlinitý lak indigokarmínu

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, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný nebo bílý neprůhledný PVC/Al nebo PVC/PVDC/Al blistr.
Velikosti balení: 8, 10, 12, 14, 14 (kalendářní balení), 16, 20, 30, 100 a 120 (10 x 12) tablet (klinické balení).

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.
Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/613/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.12.2005/20.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.6.2011