

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klabax 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje clarithromycinum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Klabax 500 mg: světlolžluté, bikonvexní oválné potahované tablety s přibližnými rozměry 19,4 mm x 9,1 mm x 6,9 mm. Na jedné straně s reliéfem C a 2 na jedné straně půlící rýhy a vroubkované v průběhu půlící rýhy na druhé straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin ve formě tablet je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy u dospělých a dospívajících od 12 let.

Mezi jeho 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)
- zubní infekce
- diseminované nebo lokalizované mykobakteriální infekce vyvolané *Mycobacterium avium* nebo *Mycobacterium intracellulare*. Lokalizované infekce vyvolané *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* nebo *Mycobacterium kansasii*.
- klarithromycin je indikován k prevenci diseminované infekce vyvolané *Mycobacterium avium* komplex u pacientů s infekcí HIV a s počtem lymfocytů CD4 nižším nebo rovnajícím se 100/mm³.
- klarithromycin v kombinaci s antisekretoriky je indikován k eradikaci *H.pylori* s výslednou sníženou recidivou tvorby duodenálních vředů (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování u dospělých:

Obvyklá doporučená dávka klarithromycinu u dospělých a dospívajících od 12 let věku je 250 mg dvakrát denně. Při těžších infekcích lze dávku zvýšit na 500 mg dvakrát denně. Obvyklá délka léčby je 5 až 14 dní, kromě komunitní pneumonie a sinusitidy, které vyžadují léčbu 6-14 dnů.

Pro léčbu zubních infekcí je doporučená dávka klarithromycinu 250 mg dvakrát denně po dobu 5 dní.

U pacientů s poruchou renální funkce a clearance kreatininu pod 30 ml/min je nutno dávku klarithromycinu snížit na polovinu, tzn. na 250 mg jednou denně, nebo při těžších infekcích na 250 mg dvakrát denně. U těchto pacientů lze léčbu nasadit pouze na dobu 14 dní.

Dávkování u pacientů s mykobakteriálními infekcemi: doporučená dávka u dospělých s infekcemi vyvolanými mykobakteriemi je 500 mg dvakrát denně.

S léčbou diseminovaných infekcí vyvolaných *Mycobacterium avium komplexem* u pacientů s AIDS je nutno pokračovat tak dlouho, dokud se neprojeví klinický a mikrobiologický účinek léčby.

Klarithromycin je nutno podávat v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními přípravky.

S léčbou jiných netuberkulózních infekcí vyvolaných mykobakteriemi je nutno pokračovat podle rozhodnutí lékaře.

Profylaktická dávka pro MAC infekce: doporučená dávka klarithromycinu u dospělých je 500 mg dvakrát denně.

Pro eradikaci *H. pylori* jsou doporučeny tyto dávkovací režimy:

- trojkombinace

Klarithromycin 500 mg 2x denně spolu s lansoprazolem 30 mg 2x denně a amoxicilinem 1000 mg 2x denně po dobu 10 dní.

Klarithromycin 500 mg 2x denně spolu s amoxicilinem 1000 mg 2x denně a omeprazolem 20 mg 2x denně po dobu 7 až 10 dní.

- dvojkombinace

Klarithromycin 500 mg 3x denně spolu s omeprazolem 40 mg 1x denně po dobu 14 dní s následným podáváním omeprazolu 20 mg nebo 40 mg 1x denně dalších 14 dní.

Klarithromycin 500 mg 3x denně spolu s lansoprazolem 60 mg 1x denně po dobu 14 dní. Pro úplné vyléčení vředů je obvykle nutná terapie antisekretoriky.

Další informace: *H. pylori* se vyskytuje zásadně v souvislosti s peptickou vředovou chorobou. Tímto patogenem je infikováno 90 až 100 % pacientů s duodenálními vředy. Ukázalo se, že eradikace *H. pylori* snižuje procento recidivy tvorby duodenálních vředů a snižuje tak potřebu udržovací antisekretorické terapie.

Léčba vředové choroby duodena trojkombinací:

V dobře kontrolované dvojité slepé studii podstoupili pacienti s duodenálními vředy a s infekcí vyvolanou bakterií *H. pylori* eradikační terapii založenou na podávání trojkombinace klarithromycinu 500 mg 2x denně, amoxicilinu 1000 mg 2x denně a omeprazolu 20 mg 1x denně po dobu 10 dní, nebo dvojkombinace klarithromycinu 500 mg 3x denně a omeprazolu 40 mg 1x denně po dobu 14 dní. Eradikace bakterií *H. pylori* bylo dosaženo u 90 % pacientů, jimž byl podáván klarithromycin v trojkombinaci a u 60 % pacientů, jimž byla podávána dvojkombinace.

V nezávislé studii byla pacientům infikovaným *H. pylori* podávána eradikační léčba klarithromycinem v dávce 500 mg 2x denně spolu s amoxicilinem 1000 mg 2x denně a omeprazolem 20 mg 1x denně (skupina A) nebo omeprazol 20 mg 2x denně (skupina B) po dobu 7 dnů. U těchto pacientů, kteří předtím nepodstoupili léčbu zaměřenou na eradikaci *H. pylori*, bylo zjištěno vymizení tohoto mikroorganismu v 86 % (95% CI=69-95) u skupiny A a v 75 % (95% CI=62-85) u skupiny B, rozdíl nebyl statisticky významný. V otevřené studii byl pacientům s duodenálními vředy a infekcí *H. pylori* a pacientům bez vředů s dyspepsií a infekcí *H. pylori* podáván po dobu 10 dní klarithromycin 500 mg 2 x denně, lansoprazol 30 mg 2 x denně a amoxicilin 1000 mg 2 x denně. U 91 % pacientů došlo k eradikaci *H. pylori*.

Léčba vředové choroby duodena dvojkombinací:

V dobře kontrolovaných dvojité slepých studiích podstoupili pacienti s duodenálními vředy a s infekcí vyvolanou *H.pylori* eradikační terapii založenou na podávání klarithromycinu 500 mg 3x denně a omeprazolu 40 mg 1x denně po dobu 14 dní s následným podáváním omeprazolu 40 mg

(studie A) nebo omeprazolu 20 mg 1x denně (studie B, C a D) po dobu dalších 14 dní; pacienti ve všech kontrolních skupinách dostávali samotný omeprazol po dobu 28 dní. Ve studii A došlo k eradikaci *H. pylori* u více než 80 % pacientů, jimž byl podáván klarithromycin a omeprazol a pouze u 1 % pacientů, kteří dostávali samotný omeprazol. Ve studiích B, C a D činilo procento eradikace více než 70 % (klinicky vyhodnocená analýza) u pacientů, jimž byl podáván klarithromycin a omeprazol, a méně než 1 % u pacientů, kteří dostávali pouze omeprazol. Po 6 měsících bylo ve všech studiích procento recidivy vředu u pacientů léčených klarithromycinem a omeprazolem statisticky významně nižší než u pacientů léčených samotným omeprazolem.

Ve dvojité zaslepené klinické studii dostávali pacienti s infekcí *H. pylori* při eradikační léčbě 500 mg klarithromycinu 3x denně a 60 mg lansoprazolu denně buď v jediné dávce, nebo v dílčích dávkách po dobu 14 dní. K eradikaci *H. pylori* došlo u více než 60 % pacientů užívajících kombinovanou terapii.

Dávkování u pediatrické populace:

Klinické studie byly u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let provedeny s použitím klarithromycinu ve formě perorální suspenze. 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 dospívajících do 18 let. Děti ve věku do 12 let mají užívat klarithromycin ve formě pediatrické suspenze (granule pro perorální suspenzi).

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu 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.

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 Klabaxu 500 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, pimozid, 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 s tikagrelorem, ivabradinem 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.
- 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 reduktázy (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.
- Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

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 s těžkou poruchou funkce ledvin (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 také 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

Pozornost je třeba věnovat i možnosti zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a jinými makrolidovými antibiotiky, jakož i mezi 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 (viz bod 4.5)).

Užití jakékoliv antimikrobiální léčby, jako např. klarithromycin k léčbě infekce způsobené *H. pylori*, může vést k selekci 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 *Clostridium difficile* (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 odebírat velmi pečlivě, protože případy výskytu CDAD byly hlášeny i po dvou měsících po užívání antibiotik. Z tohoto důvodu je třeba zvážit přerušení 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:

- Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, závažnou kardiální insuficiencí, poruchami vedení vzruchu nebo klinicky relevantní bradykardií.

- Pacienti s poruchou elektrolytů. Klarithromycin je kontraindikován u pacientů s hypokalemií (viz bod 4.3).
- Pacienti 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 prolongací 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. Tato zjištění je třeba vzít při předepisování klarithromycinu v úvahu stejně jako jeho léčebné přínosy.

Pneumonie

Z hlediska výskytu rezistence bakterie *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy je důležité, že testování citlivosti bude provedeno při předepisování klarithromycinu z důvodu komunitní pneumonie. V případě nozokomiální pneumonie se má klarithromycin užívat v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Infekce kůže a měkkých tkání mírné až střední závažnosti

Tyto infekce jsou nejčastěji způsobovány bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, které mohou být oba rezistentní na makrolidy. Proto je důležité, aby bylo provedeno testování citlivosti. V případech, kde není možné použít beta-laktamová antibiotika (např. alergie), mohou být lékem volby jiná antibiotika, jako je klindamycin. V současnosti je u makrolidů zvažována pouze úloha u některých kožních a měkkotkáňových infekcí, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris a erysipel a v situacích, kdy není možné používat léčbu penicilinem.

V případě závažné akutní hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, je třeba léčbu klarithromycinem přerušit okamžitě a je třeba urgentně zahájit odpovídající léčbu. Klarithromycin musí být podáván opatrně u pacientů, kteří již užívají induktory CYP3A4 (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 reduktázy (statiny)

Souběžné užití klarithromycinu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při předepisování klarithromycinu s jinými statiny je zapotřebí opatrnosti. U pacientů, kteří souběžně užívají klarithromycin a statiny byla hlášena rhabdomyolýza. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na příznaky myopatie. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, doporučuje se předepsat nejnižší registrovanou dávku statinu. Je možné zvážit užití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin)(viz bod 4.5).

Perorální hypoglykemika/inzulín

Souběžné užití klarithromycinu a perorálních hypoglykemik (jako jsou deriváty sulfonylurey) a/nebo inzulínu může způsobit významnou hypoglykémii. Je doporučeno pozorné monitorování glykémie (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.

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 mají 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).

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 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 mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům myopatie.

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

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 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 % a u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min o 75 %. 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 inhibitorů proteázy 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 isoenzym: alfentanil, alprazolam, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, domperidon, námelové alkaloidy, ibrutinib, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban viz bod 4.4), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), pimoqid, chinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam a vinblastin.

Podobný mechanismus 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 hypoglykemie při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto hladiny glukózy v krvi mají být monitorovány při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu.

Perorální antidiabetika / inzulin

U určitých hypoglykemik, jako je nateglinid a repaglinid může dojít k inhibici enzymu CYP3A klarithromycinem, a to může vést k hypoglykémii, pokud jsou tato léčiva užívána současně. Doporučuje se pečlivé sledování glykemie.

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, tadafilem 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 ($p < 0,05$) 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, již 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 perorálním 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 opatrnost.

Aminoglykosidy

Je třeba opatrnosti s ohledem na souběžné podávání klarithromycinu s dalšími ototoxickými léky, zejména aminoglykosidy. Viz bod 4.4.

Kolchicin

Kolchicin je substrát pro CYP3A a efluxní transportér P-glykoprotein (Pgp). Je známo, že klarithromycin a další makrolidy inhibují CYP3A a Pgp. Pokud se klarithromycin a kolchicin podávají společně, inhibice Pgp anebo CYP3A působením klarithromycinu mohou způsobit zvýšení expozice kolchicinu. (Viz bod 4.3. a 4.4).

Digoxin

Digoxin je považován za substrát pro efluxní transportér P-glykoprotein (Pgp). O klarithromycinu je známo, že Pgp inhibuje. Pokud se klarithromycin a digoxin podávají společně, inhibice Pgp působením klarithromycinu může způsobit zvýšení expozice digoxinu. Při sledování po uvedení na trh byly hlášené zvýšené sérové koncentrace digoxinu u pacientů, kteří dostávají klarithromycin a digoxin souběžně. Někteří pacienti vykazovali klinické příznaky shodné s toxicitou digoxinu, zahrnující potenciálně fatální arytmie. Koncentrace digoxinu v séru mají být důkladně monitorovány v době, kdy pacienti dostávají současně digoxin a klarithromycin.

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

Vyskytly se spontánní nebo publikované zprávy o interakcích inhibitorů CYP3A zahrnujících klarithromycin s léky, které jsou metabolizovány pravděpodobně CYP3A (například fenytoin a valproát). U těchto léků je doporučeno stanovení sérové koncentrace, pokud se podávají souběžně 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 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 užitá 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. Plasmatické 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 itrakonazol, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plasmatické hladiny itrakonazolu, zatímco itrakonazol může zvyšovat plasmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti užívající současně itrakonazol 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 dostupných výsledků získaných ze studií na zvířatech a zkušeností u člověka nelze možnost nežádoucích účinků na embryofetální vývoj vyloučit (viz bod 5.3). 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 jeho užitím v těhotenství pečlivě zvážit přínosy a možná rizika.

Kojení

Bezpečnost klarithromycinu pro kojence při užití během kojení nebyla stanovena. Klarithromycin se vylučuje do 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 používat stroje nejsou k dispozici. Existuje možnost výskytu závratí, točení hlavy, stavu zmatenosti a dezorientace, které se mohou objevit při léčbě přípravkem, to je třeba vzít v úvahu u pacientů, kteří se chystají řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

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, pachuť 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.

Třída 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			¹ Celulitida , kandidóza, ² gastroenteritida , ³ infekce , vaginální infekce	Pseudomembranózní kolitida, erysipel,

Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, ⁴ neutropenie, ³ trombocytemie, ⁴ eozinofilie	Agranulocytóza, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému ⁵			Anafylaktoidní reakce, ¹ hypersenzitivita	Anafylaktická reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie, snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, nervozita, ³	Psychotické poruchy, zmatenost, depersonalizace, deprese, dezorientace, halucinace, abnormální sny, mánie
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie, bolest hlavy,	Ztráta vědomí, ¹ dyskineze, ¹ závratě, ⁶ somnolence, ⁶ tremor	Křeče, ztráta chuti, parosmie, anosmie, parestezie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, porucha sluchu, tinitus	Ztráta sluchu
Srdeční poruchy			Srdeční zástava, ¹ fibrilace síní, ¹ elektrokardiogram s prodloužením QT, ⁷ extrasystoly, ¹ palpitace	Torsade de pointes, ⁷ komorová tachykardie, ⁷ ventrikulární fibrilace ⁷
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, bolest břicha	Ezofagitida, ¹ gastroezofageální reflux, ² gastritida, ² proktalgie, ² stomatitida, glositida, distenze břicha ⁴ , zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence,	Akutní pankreatitida, změna barvy jazyka, změna barvy zubů

Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní testy	Cholestáza ⁴ , hepatitida ⁴ , zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení gamma-glutamyltransferázy ⁴	Jaterní selhání ¹⁰ , hepatocelulární žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, hyperhidróza	Bulózní dermatitida ¹ , pruritus, urtikarie, makulopapulózní vyrážka 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 tkáň			Svalové spasmy ³ , muskuloskeletální ztuhlost ¹ , myalgie ²	Rhabdomyolýza ^{2,11} , myopatie
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení kreatininu v krvi ¹ , zvýšení urey v moči ¹	Renální selhání, intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě injekce ¹	Bolesti v místě injekce ¹ , zánět v místě injekce ¹	Malátnost ⁴ , pyrexie ³ , astenie, bolesti na hrudi ⁴ , zimnice ⁴ , únava ⁴	
Vyšetření			Abnormální poměr albuminu a globulinu ¹ , zvýšení krevní alkalické fosfatázy ⁴ , zvýšení krevní laktátdehydrogenázy ⁴	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 pro prášek pro injekční roztok

² Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety s prodlouženým uvolňováním

³ Nežádoucí účinky udávané pouze pro granule pro perorální suspenzi

² Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety s okamžitým uvolňováním

^{5, 7, 9, 10} Viz bod a)

^{6, 8, 11} Viz bod 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, kolchicin nebo alopurinol (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 část 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 dlouhá časová 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 aspartát aminotransferázy (AST) v séru a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Dále byly v nízké frekvenci hlášeny i nežádoucí účinky, zahrnující dyspnoe, insomnie 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 léčení 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 močovinového 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 laktonového kruhu erythromycinu. 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 a gramnegativních mikroorganismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně o jedno log₂ ředění účinnější než MIC erythromycinu.

Z výsledků *in vitro* vyšetření je vidět, že klarithromycin má vynikající účinek proti *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. Dále je znám baktericidní účinek proti *Helicobacter pylori*; tento účinek klarithromycinu je při neutrální hodnotě pH vyšší než při kyselé hodnotě pH. Data získaná *in vitro* a *in vivo* rovněž ukazují, že toto antibiotikum je účinné proti klinicky významným druhům mykobakterií. *In vitro* rezistentní ke klarithromycinu jsou enterobakterie, *Pseudomonas sp.* a ostatní gramnegativní laktosu nefermentující tyčinky.

Bylo prokázáno, že klarithromycin je účinný vůči většině kmenů níže uvedených mikroorganismů jak *in vitro*, tak při léčbě klinických infekcí popsanych 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 vliv na aktivitu klarithromycinu.

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

Helicobacter pylori

V kulturách provedených před léčbou byl *H. pylori* izolován ze vzorků odebraných 104 pacientům a stanovena hodnota MIC klarithromycinu. U čtyř pacientů byly zjištěny rezistentní kmeny, u dvou středně citlivé kmeny a 98 pacientů mělo kmeny citlivé 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*, *Propionibacterium acnes*

Anaerobní gramnegativní 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 myší, subkutánního abscesu u myší a infekcí dýchacích cest u myší 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 byla široce zkoumána u řady živočišných druhů a u dospělých osob. Tyto studie ukázaly, že klarithromycin se snadno a rychle vstřebává, přičemž absolutní biologická dostupnost dosahuje hodnoty přibližně 50 %. Nebylo zjištěno žádné nepředvídatelné nebo pouze minimální, hromadění látky v organismu a po opakovaných dávkách nebyly u žádného živočišného druhu pozorovány změny metabolismu. Požití potravy bezprostředně před podáním klarithromycinu zvyšuje jeho biologickou dostupnost průměrně o 25 %. Celkově lze říci, že toto zvýšení je minimální a při doporučeném dávkování by mělo mít minimální klinický

význam. Klarithromycin tak lze podávat buď před jídlem, po něm nebo v době mezi jídly.

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 pouze při koncentracích daleko překračujících terapeutické hladiny přípravku.

In vivo: Výsledky pokusů 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 v plazmě (T/P) 10 : 20.

Zdraví jedinci: Při dávce 250 mg 2x denně byl vrchol ustálené plazmatické koncentrace dosažen za 2-3 dny a činil v průměru 1 µg/ml pro klarithromycin a 0,6 µg/ml pro 14-OH-klarithromycin; poločas vylučování mateřské látky byl 3-4 hodiny a metabolitu 5-6 hodin.

Při dávce 500 mg 2x denně bylo dosaženo hodnoty C_{max} v ustáleném stavu (maximální plasmatická koncentrace) klarithromycinu a jeho hydroxylového metabolitu po páté dávce. Po páté dávce klarithromycinu byla průměrná hodnota C_{max} v ustáleném stavu 2,7 µg/ml a po sedmé dávce 2,9 µg/ml; pro hydroxylovaný metabolit klarithromycinu byla průměrná hodnota C_{max} 0,88 µg/ml po páté dávce a 0,83 µg/ml po sedmé dávce. Poločas mateřské látky při dávce 500 mg byl 4,5-4,8 hodin, poločas 14-OH-klarithromycinu byl 6,9-8,7 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.

U dospělých osob, které dostaly perorální jednotlivou dávku 250 mg nebo 1200 mg klarithromycinu, dosahovalo vylučování látky močí 37,9 % při nižší dávce a 46,0 % při vyšší dávce, a vylučování stolicí 40,2 % při nižší dávce a 29,1 % při vyšší dávce (z toho v jediném případě byla zjištěna hodnota 14,1 %).

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. Příklady tkáňových a sérových koncentrací jsou uvedeny v následující tabulce:

Koncentrace (při podávání dávky 250 mg/12 hodin)

	tkáň (µg/g)	sérum (µg/ml)
Tonzily	1,6	0,8
Plice	8,8	1,7

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce jater

Ve studii srovnávající skupinu zdravých osob se skupinou osob s poruchou funkce jater, jimž byl podáván klarithromycin 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.

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin

Byla provedena studie s cílem zhodnotit a srovnat farmakokinetický profil opakované perorální

aplikace dávky 500 mg klarithromycinu 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 Kelim 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 opakovaných dávek 500 mg klarithromycinu byl studován u zdravých starších mužů a žen a srovnán se skupinou zdravých mladých dospělých mužů. Ve skupině starších osob byly plazmatické hladiny klarithromycinu i 14-OH metabolitu vyšší a vylučování bylo pomalejší než ve skupině mladých mužů. Při srovnání clearance kreatininu však nebyl mezi oběma skupinami zjištěn žádný rozdíl. Na základě těchto výsledků lze uzavřít, že metabolismus klarithromycinu závisí na renální funkci, a ne na věku.

Farmakokinetika u pacientů s infekcemi vyvolanými Mycobacterium avium

Plazmatické koncentrace klarithromycinu a jeho 14-OH metabolitu v ustáleném stavu, zjišťované po podávání dávky 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin dospělým pacientům s infekcí HIV, byly podobné hodnotám pozorovaným u zdravých osob. Při vyšších dávkách, které si může vyžádat léčba *Mycobacterium avium*, však byly hodnoty klarithromycinu mnohem vyšší než koncentrace pozorované při obvyklém dávkování. U dospělých osob s infekcí HIV, které dostávaly 1000 mg a 2000 mg/den ve dvou dílčích dávkách, se hodnoty C_{max} klarithromycinu v ustáleném stavu pohybovaly v rozmezí 2-4 $\mu\text{g/ml}$ 5-10 $\mu\text{g/ml}$ (v tomto pořadí podle dávky). Při těchto vysokých dávkách se poločasy vylučování, ve srovnání s poločasy vylučování u zdravých osob s normálními dávkami, zdály být prodloužené. Vyšší plazmatické koncentrace a delší poločasy vylučování zjišťované při těchto dávkách jsou ve shodě se známou nelineární farmakokinetikou klarithromycinu.

Farmakokinetika klarithromycinu podávaného současně s omeprazolem

Byla provedena farmakokinetická studie s klarithromycinem v dávce 500 mg 3x denně a omeprazolem v dávce 40 mg 1x denně. Při podávání samotného klarithromycinu v dávce 500 mg každých 8 hodin byla průměrná maximální koncentrace (C_{max}) v ustáleném stavu přibližně 3,8 $\mu\text{g/ml}$ průměrná minimální koncentrace (C_{min}) přibližně 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Průměrná plocha pod křivkou (AUC_{0-8}) pro klarithromycin dosahovala hodnoty 22,9 $\mu\text{g/hod/ml}$. Při dávce klarithromycinu 500 mg 3x denně byla hodnota t_{max} 2,1 hod. a poločas dosahoval hodnoty 5,3 hod.

V téže studii bylo při současné aplikaci klarithromycinu v dávce 500 mg 3x denně a omeprazolu v dávce 40 mg 1x denně pozorováno prodloužení poločasu a zvýšení hodnoty AUC_{0-24} omeprazolu. Při kombinaci hodnot všech studovaných osob byla průměrná hodnota AUC_{0-24} o 89 % vyšší a statistický průměrný poločas omeprazolu byl při současné aplikaci klarithromycinu a omeprazolu o 34 % vyšší než při podání samotného omeprazolu. V případech, kdy byl klarithromycin podán spolu s omeprazolem, se hodnoty C_{max} , C_{min} a AUC_{0-8} klarithromycinu v ustáleném stavu zvýšily o 10 %, 27 % a 15 % (v tomto pořadí) ve srovnání s hodnotami naměřenými při aplikaci klarithromycinu spolu s placebem.

Za 6 hodin po podání dávky byly koncentrace klarithromycinu v žaludeční sliznici v ustáleném stavu přibližně 25krát vyšší ve skupině s podáním klarithromycinu/omeprazolu ve srovnání se skupinou, která dostala samotný klarithromycin. Za 6 hodin po podání dávky byly průměrné koncentrace klarithromycinu v žaludeční tkáni osob, jimž byl podán klarithromycin spolu s omeprazolem, přibližně dvojnásobné ve srovnání s osobami, které dostaly klarithromycin v kombinaci s placebem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní, subchronická a chronická toxicita

Byly provedeny studie u myší, 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 myší 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, které dostávaly 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 lymfoidní 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 na rohovce.

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:

mikrokryсталická celulóza
povidon
sodná sůl kroskarmelózy
čištěná voda

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry 2H52875 žlutá (hypromelóza, hyprolóza, propylenglykol, oxid titaničitý, vanilin, mastek, hlinitý lak chinolinové žlutí) sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Čirý PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení:

14 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/222/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datu první registrace: 25.06. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 28.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2024