sp.zn. sukls57987/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fromilid 250 mg potahované tablety
Fromilid 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fromilid 250 mg potahované tablety:
Jedna potahovaná tableta obsahuje clarithromycinum 250 mg.

Fromilid 500 mg potahované tablety:
Jedna potahovaná tableta obsahuje clarithromycinum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.
Hnědožluté, oválné, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy. 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/mm^3.
- klarithromycin v kombinaci s antisekretoriky je indikován k eradikaci *H. pylori* s výslednou sníženou recidivou tvorby duodenálních vředů (viz bod 5.1).

Přípravek Fromilid, potahované tablety je určen pro dospělé a dospívající starší než 12 let.

Je nutné dbát oficiálně vydaných doporučení ohledně správného užívání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování u dospělých a dospívajících od 12 let:
Obvyklá doporučená dávka klarithromycinu u dospělých a dospívajících od 12 let 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* komplex 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 1 000 mg 2x denně po dobu 10 dní.
Klarithromycin 500 mg 2x denně spolu s amoxicilinem 1 000 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 dvojitě slepé studii podstoupili pacienti s duodenálními vředy a s infekcí vyvolanou *H. pylori* eradikační terapii založenou na podávání trojkombinace klarithromycinu 500 mg 2x denně, amoxicilinu 1 000 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 *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 1 000 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 1 000 mg 2 x denně. U 91 % pacientů došlo k eradikaci *H. pylori*.

Léčba vředové choroby duodena dvojkombinací
V dobře kontrolovaných dvojitě 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.

V dvojitě 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.

Klarithromycin je nutno podávat v kombinaci s dalšími antimykobakteriálními přípravky.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny klinické studie pro užívání klarithromycin 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 pediatrické populace do 18 let. Pro děti mladší 6 měsíců není k dispozici dostatek klinických zkušeností (viz také bod 5.3).

Porucha funkce jater
Není potřeba úprava dávka v případě lehké a středně těžké poruchy funkce jater, pokud je funkce ledvin normální.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou ledvin s clearance kreatininu menší než 30 ml/min se má dávka klarithromycinu snížit na polovinu, tzn. 250 mg jednou denně nebo 250 mg dvakrát denně u závažnějších infekcí. Léčba u těchto pacientů nemá trvat déle než 14 dní. Protože tableta přípravku Fromilid 500 mg nemůže být dělena na dvě stejné poloviny, denní dávka nemůže být redukována na dávku nižší než 500 mg denně, a proto tito pacienti nemohou užívat Fromilid 500 mg, ale je nutno použít Fromilid 250 mg (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou. Nemají se lámat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo další makrolidová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné užívání klarithromycinu a následujících léků: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin, protože to může vést k prodloužení QT intervalu a srdečním arytmiím, včetně komorové

tachykardie, komorové fibrilace a arytmií typu torsades de pointes (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s tikagrelorem, ivabradinem nebo ranolazinem.

Souběžné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Souběžné podávání klarithromycinu a ergotaminu nebo dihydroergotaminu je kontraindikováno, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě.

Souběžné podávání perorálně podávaného midazolamu spolu s klarithromycinem.

Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s anamnézou prodloužení QT intervalu (vrozené nebo zdokumentované získané prodloužení QT intervalu) nebo komorové srdeční arytmie včetně torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Souběžné podávání klarithromycinu s inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny, tedy lovastatinem či simvastatinem), které podléhají rozsáhlé metabolizaci pomocí CYP3A4 z důvodu zvýšeného rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení intervalu QT).

Těžká porucha funkce jater souběžně s postižením funkce ledvin.

Souběžné podávání s kolchicinem, stejně jako u jiných silných inhibitorů CYP3A4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klarithromycin nemá být předepisován těhotným ženám bez důkladného zvážení přínosu proti rizikům, zejména během prvních tří měsíců těhotenství (viz bod 4.6).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba opatrnosti (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
Klarithromycin je metabolizován zejména játry. Proto je třeba opatrnosti při podávání tohoto antibiotika pacientům s poruchou funkce jater. Je třeba opatrnosti při podávání klarithromycinu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

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

Byly hlášeny případy fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Je možné, že někteří pacienti trpěli preexistujícím onemocněním jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienty je třeba poučit o tom, že mají ukončit léčbu a kontaktovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky či příznaky rozvoje onemocnění jater, jako jsou anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, pruritus nebo bolest břicha.

Kolchicin
Po uvedení klarithromycinu na trh se vyskytla hlášení o kolchicinové toxicitě při souběžném užití klarithromycinu a kolchicinu, zejména u starších pacientů, z nichž některé se vyskytly u pacientů s renální insuficiencí. U několika takových pacientů byly hlášeny i případy úmrtí (viz bod 4.5 Kolchicin). Souběžné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Užití kolchicinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a jater, kteří souběžně užívají inhibitory P-glykoproteinů nebo silné inhibitory CYP3A4.

Zkřížená rezistence a zkřížená hypersenzitivita s jinými antibiotiky
Je nutné dávat pozor na možnost zkřížené rezistence mezi klarithormycinem a ostatními makrolidy, také linkomycinem a klindamycinem.

Dlouhodobé užívání klarithromycinu může vést k osídlení a přerůstání necitlivých bakterií nebo hub. Pokud dojde k superinfekci, má být zavedena vhodná léčba.

Je třeba opatrnosti s ohledem na souběžné podávání klarithromycinu a triazolobenzodiazepinů a intravenózně nebo perorálně podávaný midazolam. Perorálně podávaný midazolam je kontraindikován (viz bod 4.5).

Pozornost je třeba dávat na možnost zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a dalšími makrolidy, a také linkomycinem a klindamycinem.

Pseudomembranózní kolitida
Pseudomembranózní kolitida byla hlášena při použití téměř všech antibakteriálních léků, včetně makrolidových antibiotik, a může být různého rozsahu od lehké formy až po formu život ohrožující. Průjem, jehož původcem je *Clostridioides difficile* vyvolávající průjmová onemocnění (CDAD) byl hlášen při užívání téměř všech antibakteriálních léčiv včetně klarithromycinu, a může být různé závažnosti od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky mění normální střevní flóru, což může vést k přemnožení bakterií *C. difficile*. CDAD je třeba zvážit u všech pacientů, u kterých se vyskytuje průjem po použití antibiotik. Důkladná zdravotní anamnéza je potřebná, protože bylo zaznamenáno, že se CDAD mohou objevit za dva měsíce po podávání antibiotik. Proto má být zváženo ukončení léčby klarithromycinem bez ohledu na indikace. Je třeba provést mikrobiální testy a zahájit adekvátní léčbu. Lékům inhibujícím peristaltiku je třeba se vyhnout.
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, byly pozorovány prodloužená srdeční repolarizace a prodloužený QT interval, které zvyšují riziko vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Jelikož následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsades de pointes), je použití klarithromycinu kontraindikováno: u pacientů užívajících astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin, u pacientů s hypokalemií a hypomagnesemií a u pacientů s anamnézou prodlouženého QT nebo s anamnézou komorové arytmie (viz bod 4.3).

Kromě toho má být klarithromycin používán s opatrností;
- U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, těžkou srdeční insuficiencí, poruchami vedení srdečního vzruchu nebo s klinicky relevantní bradykardií.
- U pacientů, kteří souběžně užívají další léčivé přípravky působící prodloužení QT intervalu jiných než kontraindikovaných.

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

Pneumonie
Z hlediska výskytu rezistence bakterie *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy je důležité, aby testování citlivosti bylo provedeno při předepsání klarithromycinu k léčbě komunitní pneumonie. V případě nozokomiální pneumonie se má klarithromycin užívat pouze 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*, z nichž oba původci mohou být rezistentní k makrolidům. Z tohoto důvodu je důležité vždy provést test citlivosti. V případech, kdy není možné použít beta-laktamová antibiotika (např. alergie), mají být léky první volby jiná antibiotika, jako je např. klindamycin. V současnosti se předpokládá, že makrolidy hrají roli pouze u některých kožních a měkkotkáňových infekcí, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris a u erysipelu v situacích, kdy není možná léčba penicilinem.

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

Klarithromycin se má užívat s opatrností při souběžném podávání léků způsobujících indukci enzymu cytochromu CYP3A4 (viz bod 4.5).

Opatrnosti je zapotřebí při souběžném 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 spolu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při podávání klarithromycinu s ostatními statiny je třeba opatrnosti. U pacientů užívajících klarithromycin a statiny byla hlášena rhabdomyolýza. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na známky a příznaky myopatie.
V situacích, kdy se nelze vyhnout souběžnému užívání klarithromycinu se statiny, doporučuje se předepsat statin k podávání v nejnižších možných dostupných dávkách. Může být zváženo použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin) (viz bod 4.5).

Perorální hypoglykemika/inzulin
Souběžné užití klarithromycinu a perorálních hypoglykemik (jako jsou deriváty sulfonylurey) a/nebo inzulinu může vést k významné hypoglykemii. Doporučuje se důsledné monitorování glykemie (viz bod 4.5).

Perorální antikoagulancia
Spontánní hlášení z postmarketingového období naznačují, že souběžné užívání klarithromycinu a perorálních antikoagulancií může účinky perorálních antikoagulancií zvyšovat. Existuje riziko závažné hemoragie a významného prodloužení INR a protrombinového času v případě, že je klarithromycin podáván souběžně s warfarinem (viz bod 4.5). INR a protrombinový čas je třeba často monitorovat po dobu, kdy pacienti dostávají souběžně klarithromycin a perorální antikoagulancia.
Při souběžném 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.

Použití jakékoli antimikrobiální terapie, jako je např. klarithromycin, pro léčbu infekce *H. pylori*, může selektovat organismy rezistentní na léky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití následujících léků je přísně kontraindikováno z důvodu možných závažných lékových interakcí:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin
Zvýšené hladiny cisapridu byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali klarithromycin a cisaprid souběžně. To může způsobit prodloužení QT intervalu a srdeční arytmie včetně komorové tachykardie, komorové

fibrilace a torsades de pointes. Podobné účinky byly pozorovány u pacientů, kteří užívali klarithromycin a pimozid souběžně (viz bod 4.3).

Terfenadin
U makrolidů byly hlášeny změny metabolismu terfenadinu vedoucí ke zvýšeným hladinám terfenadinu, které byly někdy spojovány se srdečními arytmiemi, jako je prodloužení QT intervalu, komorová tachykardie, komorová fibrilace a torsades de pointes (viz bod 4.3). Ve studii se 14 zdravými dobrovolníky vedlo souběžné podávání klarithromycinu a terfenadinu k 2-3násobnému vzestupu sérové hladiny kyselého metabolitu terfenadinu a k prodloužení QT intervalu bez klinicky detekovatelného účinku. Podobné účinky byly pozorovány při souběžném podání astemizolu a ostatních makrolidů.

Chinidin, disopyramid
Po zavedení klarithromycinu na trh se při souběžném 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 souběžné podávání klarithromycinu s ergotaminem nebo dihydroergotaminem bylo spojeno s akutní ergotaminovou toxicitou charakterizovanou vasospasmem a ischemií končetin nebo tkání, včetně centrálního nervového systému. Souběžné podávání klarithromycinu a těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorálně podávaný midazolam
Při souběžném podávání midazolamu s klarithromycinem ve formě tablet (500 mg dvakrát denně), AUC midazolamu se zvýšil 7krát po jeho perorálním podání. Souběžné perorální podání midazolamu a klarithromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)
Souběžné užívání klarithromycinu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože tyto statiny jsou rozsáhle metabolizovány pomocí CYP3A4 a souběžná léčba klarithromycinem zvyšuje jejich plasmatickou koncentraci, což zvyšuje riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Hlášení o rhabdomyolýze byla získána u pacientů užívajících klarithromycin souběžně s těmito statiny. Pokud se nelze vyhnout léčbě klarithromycinem, léčba lovastatinem nebo simvastatinem musí být po dobu užívání klarithromycinu přerušena.

Při předepisování klarithromycinu se statiny je třeba opatrnosti. V situacích, kdy se nelze vyhnout souběžnému užívání klarithromycinu se statiny, doporučuje se předepsat nejnižší možnou dávku statinu. Může být zváženo použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin). Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na známky a příznaky myopatie.

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

Použití klarithromycinu spolu s kolchicinem, tikagrelorem, ivabradinem a ranolazinem je také kontraindikováno (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 způsobit subterapeutické hladiny klarithromycinu vedoucí k jeho snížené účinnosti. Dále může být nezbytné monitorovat plazmatické hladiny induktoru CYP3A, které mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A působením klarithromycinu (viz také odpovídající souhrn údajů o přípravku daného podávaného induktoru CYP3A4). Souběžné podávání rifabutinu a klarithromycinu vedlo k vzestupu a následnému

poklesu sérových hladin klarithromycinu a dále k zvýšení rizika uveitidy.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že ovlivňují koncentrace cirkulujícího klarithromycinu. Může být proto nezbytné upravit dávky klarithromycinu nebo zvážit alternativní léčbu.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin
Silné induktory metabolismu systému cytochromu P450, jako je efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin mohou akcelerovat metabolismus klarithromycinu, a tím snižovat plazmatické hladiny klarithromycinu, zatímco zvyšují hladiny 14-OH-klarithromycinu, tedy metabolitu, který je také mikrobiologický aktivní. Vzhledem k tomu, že mikrobiologické aktivity 6-klarithromycinu a 14-OH-klarithromycinu se u různých druhů bakterií liší, může být zamýšlený terapeutický efekt během souběžného podávání klarithromycinu a enzymových induktorů oslaben.

Etravirin
Etravir může snižovat expozici klarithromycinu; avšak koncentrace aktivního metabolitu, 14-OH-klarithromycinu, jsou zvýšeny. Jelikož 14-OH-klarithromycin vykazuje sníženou účinnost proti komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), celková účinnost proti tomuto patogenu může být změněna; z toho důvodu je při léčbě MAC vhodné zvážit nasazení jiného antibiotika.

Flukonazol
Souběžné podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně a klarithromycinu 500 mg dvakrát denně 21 zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení průměrné minimální koncentrace v ustáleném stavu klarithromycinu (C_{min}) o 33 % a plochy pod křivkou (AUC) o 18 %. Koncentrace účinného metabolitu 14-OH-klarithromycinu v ustáleném stavu nebyly významně ovlivněny souběžným podáváním flukonazolu. Není nutná úprava dávek klarithromycinu.

Ritonavir
Farmakokinetická studie ukázala, že souběžné podávání 200 mg ritonaviru každých 8 hodin a 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin vedlo k významné inhibici metabolismu klarithromycinu. C_{max} klarithromycinu se zvýšila o 31 %, C_{min} se zvýšila o 182 % a AUC se zvýšila o 77 % při souběžném podávání ritonaviru. Byla zaznamenána v zásadě kompletní inhibice tvorby 14-OH-klarithromycinu. Z důvodu širokého terapeutického okna klarithromycinu není nutné snižování dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Avšak u pacientů s postižením ledvin má být zvážena následující úprava dávky: U pacientů s CLCR 30 až 60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CLCR < 30 ml/min) má být dávka klarithromycinu snížena o 75 %. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin má být podáván klarithromycin ve formě tablet s okamžitým uvolňováním. Dávky klarithromycinu větší než 1 g/den nemají být podávány spolu s ritonavirem.

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

Účinek klarithromycinu na jiné léčivé přípravky

Interakce zprostředkované CYP3A
Souběžné podávání klarithromycinu, který je známým inhibitorem CYP3A a léku, který je primárně metabolizován pomocí CYP3A, může být spojeno se zvýšením jejich sérových koncentrací, které mohou zvýšit nebo prodloužit terapeutické a nežádoucí účinky souběžně podávaného léku.
Užití klarithromycinu je kontraindikováno u pacientů, kteří dostávají substráty CYP3A jako jsou astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin kvůli riziku prodloužení QT a srdečních arytmií, včetně komorové tachykardie, ventrikulární fibrilace a torsades de pointes (viz body 4.3 a 4.4).

Opatrnost je nutná, pokud je klarithromycin podáván souběžně s jinými léky, o nichž je známo, že jsou

substráty enzymu CYP3A, zejména pokud má tento substrát úzké bezpečnostní hranice (např. karbamazepin) a/nebo je tímto enzymem extenzivně metabolizován. U pacientů, užívajících souběžně 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 jsou metabolizované stejným isoenzymem CYP3A: alfentanil, alprazolam, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, domperidon, námelové alkaloidy, ibrutinib, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, perorální antikoagulancia (například warfarin, rivaroxaban, apixaban viz bod 4.4), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), pimozid, chinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam a vinblastin. Lékové interakce podobnými mechanismy prostřednictvím jiných isoenzymů v rámci systému cytochromu P450 zahrnují fenytoin, theofylin a valproát.

Antiarytmika
Po uvedení klarithromycinu na trh se vyskytla hlášení o výskytu arytmie typu torsades de pointes, které se objevují při souběžném použití klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu. Během souběžného podávání klarithromycinu u těchto léků je třeba sledovat elektrokardiogram s ohledem na prodloužení QT_c intervalu. Sérové hladiny chinidinu nebo disopyramidu se mají během léčby klarithromycinem monitorovat.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy hypoglykemie při souběžném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto mají být při souběžném podávání klarithromycinu a disopyramidu monitorovány hladiny glukosy v krvi.

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.

Perorální antidiabetika/inzulin
Při souběžném užívání s některými hypoglykemiky, jako jsou nateglinid a repaglinid, může být zapojena inhibice enzymu CYP3A klarithromycinem a může způsobit hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny glukosy.

Omeprazol
Klarithromycin (500 mg každých 8 hodin) byl podáván v kombinaci s omeprazolem (40 mg denně) zdravým dospělým jedincům. Plazmatická koncentrace v ustáleném stavu omeprazolu byla zvýšená (C_{max} o 30 %, AUC_{0-24} o 89 % a $t_{1/2}$ o 34 %) při souběžném podávání klarithromycinu. Průměrná hodnota žaludečního pH v průběhu 24 hodin byla 5,2, pokud byl omeprazol podáván samostatně a 5,7, pokud byl omeprazol podáván souběžně s klarithromycinem.

Sildenafil, tadalafil a vardenafil
Každý z těchto inhibitorů fosfodiesterázy je metabolizován, alespoň částečně, prostřednictvím CYP3A, a CYP3A může být inhibován souběžným podáváním klarithromycinu. Souběžné podávání klarithromycinu se sildenafilem, tadalafilem nebo vardenafilem může vést pravděpodobně ke zvýšené expozici inhibitoru fosfodiesterázy. Redukce dávek sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu má být zvážena, pokud jsou tyto léky podávány společně s klarithromycinem.

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

Tolterodin

Primární cesta metabolismu pro tolterodin je prostřednictvím 2D6 isoformy cytochromu P450 (CYP2D6). Nicméně u podskupiny populace postrádající CYP2D6 je identifikovaná metabolická cesta prostřednictvím CYP3A. V této populační podskupině způsobuje inhibice CYP3A významně vyšší sérové koncentrace tolterodinu. Snížení dávek tolterodinu může být nezbytné v přítomnosti inhibitorů CYP3A, jako je klarithromycin, v populaci slabých metabolizátorů CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiny (například alprazolam, midazolam, triazolam)
Pokud je midazolam podáván souběžně s klarithromycinem (500 mg dvakrát denně), byly AUC midazolamu zvýšeny 2,7krát po intravenózním podání midazolamu a 7krát po perorálním podání. Souběžnému perorálnímu podání midazolamu a klarithromycinu je třeba se vyhýbat. Pokud je midazolam podáván intravenózně souběžně s klarithromycinem, musí být pacient důkladně sledován, aby bylo možné provést úpravu dávky. 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 opatření se vztahují také na jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, zahrnujících triazolam a alprazolam. Pro benzodiazepiny, které nejsou při své eliminaci závislé na CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

Po uvedení na trh se vyskytla hlášení, která udávala lékové interakce a účinky na centrální nervový systém (CNS) (např. somnolence a zmatenost) při souběžném podání klarithromycinu a triazolamu. Doporučuje se monitorování pacienta s ohledem na zvýšený farmakologický vliv na CNS.

Jiné lékové interakce

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

Aminoglykosidy
Opatrnost je třeba, pokud jde o souběžné podávání klarithromycinu s jinými ototoxickými léky, zvláště s aminoglykosidy (viz bod 4.4).

Kolchicin
Kolchicin je substrát pro CYP3A a membránový 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 a/nebo CYP3A působením klarithromycinu mohou způsobit zvýšení expozice kolchicinu. Souběžné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz body 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 hlášeny 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 souběžně digoxin a klarithromycin.

Zidovudin
Interakční klinické studie klarithromycinu s řízeným uvolňováním a zidovudinu nebyly zatím provedeny. Pokud je nutné souběžné užívání klarithromycinu a zidovudinu, je vhodné podávat klarithromycin s okamžitým uvolňováním. Souběžné perorální podávání tablet klarithromycinu a zidovudinu v ustáleném stavu u dospělých pacientů s HIV může vést k poklesu ustáleného stavu koncentrací zidovudinu. Vzhledem k tomu, že se zdá, že klarithromycin interferuje s absorpcí souběžně perorálně podávaného zidovudinu, může být této interakci předcházeno rozložením dávek

klarithromycinu a zidovudinu tak, aby vznikl 4hodinový interval mezi jednotlivými dávkami. Nezdá se, že by se tato interakce vyskytovala u pediatrických pacientů infikovaných HIV, kteří užívají klarithromycin ve formě perorální suspenze spolu se zidovudinem nebo dideoxyinosinem. Tato interakce je nepravděpodobná, pokud je klarithromycin podáván intravenózní infuzí.

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
Klarithromycin a atazanavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a existují známky obousměrné lékové interakce. Souběžné podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) s atazanavirem (400 mg jednou denně) způsobilo 2násobné zvýšení expozice klarithromycinu a 70% pokles expozice 14-OH-klarithromycinu s 28% zvýšením AUC atazanaviru. Z důvodu širokého terapeutického okna klarithromycinu není nutné snižování dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Pro pacienty se střední renální funkcí (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 75 % pomocí vhodné lékové formy klarithromycinu. Dávky klarithromycinu větší než 1 000 mg/den nemají být podávány spolu s inhibitory proteázy.

Blokátory kalciových kanálů
Opatrnost je třeba, pokud jde o souběžné podávání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) kvůli riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu i blokátorů kalciových kanálů mohou být v důsledku této interakce zvýšené. U pacientů užívajících souběžně klarithromycin a verapamil byly pozorovány hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza.

Itrakonazol
Klarithromycin a itrakonazol jsou substráty a inhibitory CYP3A vedoucí k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plazmatické hladiny itrakonazolu, zatímco itrakonazol může zvyšovat plazmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti užívající itrakonazol a klarithromycin souběžně mají být důkladně monitorováni s ohledem na příznaky zvýšeného nebo prodlouženého farmakologického účinku.

Sachinavir
Klarithromycin a sachinavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a existují známky obousměrné lékové interakce. Souběžné podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) a sachinaviru (měkké tobolky, 1 200 mg třikrát denně) 12 zdravým dobrovolníkům vedlo k ustálenému stavu AUC a hodnotám C_{max} sachinaviru, které byly o 177 % a 187 % vyšší než hodnoty, které byly zaznamenány u samotného sachinaviru. Hodnoty AUC a C_{max} klarithromycinu byly asi o 40 % vyšší než hodnoty samotného klarithromycinu. Při souběžném podávání dvou léků po omezenou dobu v hodnocených dávkách nebo lékových formách není nutná žádná úprava dávky. Pozorování z lékových interakčních studií využívajících lékovou formu měkké tobolky nemusí být reprezentativní pro účinky pozorované při užití sachinaviru ve formě tvrdých tobolek. Pozorování v lékových interakčních studiích provedených pomocí samotného sachinaviru nemusí být reprezentativní pro účinky pozorované v kombinované terapii sachinaviru a ritonaviru, proto v případě souběžného podávání této kombinované terapie s klarithromycinem je třeba zvážit potenciální účinky ritonaviru na klarithromycin (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Kojení
Bezpečnost klarithromycinu pro kojené děti 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

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dospělých a dětí užívajících klarithromycin jsou potíže postihující gastrointestinální ústrojí, jako dyspepsie, bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle nezávažné a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz odstavec b v bodě 4.8). Mezi jiné nežádoucí účinky patřily bolest hlavy, pachuť v ústech a přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů.

Nedošlo k žádnému významnému rozdílu v incidenci těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků během klinických studií mezi populací pacientů s nebo bez preexistující mykobakteriální infekce.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující tabulka ukazuje nežádoucí účinky hlášené z provedených studií a z postmarketingového sledování při užívání klarithromycinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro perorální suspenzi, prášku pro infuzní roztok a tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt je v souvislosti s klarithromycinem přinejmenším možný, jsou uvedeny podle systému orgánových tříd a dle frekvence:
- velmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- velmi vzácné (< 1/10 000)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou prezentovány nežádoucí účinky v pořadí snižující se závažnosti, kde bylo možné závažnost hodnotit.

	Časté	**Méně časté**	**Není známo***
Infekce a infestace		Kandidóza, gastroenteritida[1], infekce[2], vaginální infekce	Pseudomembranózní kolitida, erysipel
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie[3], trombocytemie[2],eozinofilie[3]	Agranulocytóza, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost, nervozita[2]	Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, dezorientace, halucinace, abnormální sny
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie, bolest hlavy	Závrať, somnolence[5], tremor	Konvulze, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, poruchy sluchu, tinitus	Ztráta sluchu
Srdeční poruchy		Elektrokardiogram s prodloužením QT[6], palpitace	Torsades de pointes[6], komorová tachykardie[6], ventrikulární fibrilace[6]
Cévní poruchy			Krvácení[7]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe[1]	
Gastrointestinální poruchy	Průjem[8], zvracení, dyspepsie, nauzea, bolest břicha	Gastroezofageální reflux[1], gastritida, proktalgie[1], stomatitida, glositida, distenze břicha[3], zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence	Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní testy	Cholestáza[3], hepatitida[3], zvýšení ALT, zvýšení AST	Jaterní selhnání[9], hepatocelulární žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, hyperhidróza	Pruritus, urtikarie, makulopapulární exantém[2]	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), Stevensův-Johnsonův syndrom[4], toxická epidermální nekrolýza[4],

			poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové spasmy[2], myalgie[1]	Rhabdomyolýza[1,10], myopatie
Poruchy ledvin a močových cest			Renální selhání, intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Malátnost[3], pyrexie[2], astenie, bolest na hrudi[3], zimnice[3], únava[3]	
Vyšetření		Zvýšení krevní alkalické fosfatázy[3], zvýšení krevní laktátdehydrogenázy	Zvýšení INR[7], prodloužení protrombinového času[7], 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 pacientská expozice klarithromycinu je vyšší než 1 bilion dní užívání.

[1] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety s prodlouženým uvolňováním

[2] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro granule pro perorální suspenzi

[3] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety s okamžitým uvolňováním

[4, 6, 8, 9] Viz bod a)

[5, 7, 10] Viz bod c)

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

V některých hlášeních o rhabdomyolýze byl klarithromycin podáván souběžně s dalšími léčivými přípravky spojovanými s rhabdomyolýzou (statiny, fibráty, kolchicinem nebo alopurinolem) (viz body 4.3 a 4.4).

Po uvedení na trh se vyskytla hlášení, která udávala lékové interakce a účinky na centrální nervový systém (CNS) (např. somnolence a zmatenost) při souběžném použití klarithromycinu a triazolamu. Doporučuje se monitorování pacienta s ohledem na zvýšený farmakologický vliv na CNS (viz bod 4.5).

Vyskytly se vzácné zprávy o výskytu klarithromycinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ve stolici, z nichž mnoho se vyskytlo u pacientů s anatomickými (např. ileostomie nebo kolostomie) nebo funkčními gastrointestinálními poruchami se zkráceným časem průchodu GIT. V mnoha zprávách se zbytky tablet objevily v obsahu průjmovité stolice. Doporučuje se, aby pacienti, kteří zpozorují zbytky tablet ve stolici a žádné zlepšení jejich stavu, byli převedeni na jinou formu klarithromycinu (např. suspenzi) nebo jiné antibiotikum.

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

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

d. Pediatričtí pacienti

Klinické studie u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny pro užívání klarithromycinu

ve formě perorální suspenze. Proto mají děti mladší než 12 let užívat klarithromycin ve formě perorální suspenze.

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

e. Další zvláštní skupiny pacientů

Imunokompromitovaní pacienti
U pacientů s AIDS a jiných imunokompromitovaných pacientů léčených vyššími dávkami klarithromycinu po delší časové období z důvodu mykobakteriálních infekcí je často obtížné odlišit nežádoucí účinky, které jsou možná spojené s podáváním klarithromycinu kvůli základním příznakům onemocnění HIV nebo interkurentního onemocnění.

U dospělých pacientů byly nejčastěji hlášené následující nežádoucí účinky pacienty léčenými celkovými denními dávkami 1 000 mg a 2 000 mg klarithromycinu: nauzea, zvracení, porucha chuti, bolest břicha, průjem, vyrážka, flatulence, bolest hlavy, zácpa, poruchy sluchu, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Další události s nízkou frekvencí zahrnovaly dyspnoi, insomnii a sucho v ústech. Incidence byly srovnatelné u pacientů léčených dávkou 1 000 mg a 2 000 mg, ale byly obecně asi 3-4krát častější u pacientů, kteří dostávali celkové denní dávky 4 000 mg klarithromycinu.

U těchto imunokompromitovaných pacientů bylo provedeno hodnocení laboratorních hodnot analýzou výsledků, které byly mimo rozsah abnormálních hodnot (tzn. extrémně vysoké nebo nízké limity) pro specifický test. Na základě těchto kritérií mělo asi 3 % těchto pacientů, kteří dostávali 1 000 mg nebo 2 000 mg klarithromycinu denně závažné abnormální zvýšení hladin ALT a AST a abnormálně nízké počty leukocytů a trombocytů. Nižší procento pacientů u těchto dvou skupin dávek mělo také zvýšené hladiny močoviny v krvi. Mírně zvýšené incidence abnormálních hodnot byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali 4 000 mg denně ve všech parametrech kromě 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: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy
Zprávy naznačují, že po užití velkého množství klarithromycinu je možné očekávat gastrointestinální symptomy. Jeden pacient s anamnézou bipolární afektivní poruchy požil 8 gramů klarithromycinu a výsledkem byly psychická alterace, rozvoj paranoidního chování, hypokalemie a hypoxemie.

Léčba
Nežádoucí účinky doprovázející předávkování je nutno řešit rychlou eliminací nevstřebaného léku a zavedením podpůrných opatření. Podobně jako u ostatních makrolidů, ani zde se neočekává, že budou sérové hladiny klarithromycinu významně ovlivněny hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy, ATC kód:

J01FA09.

Mechanismus účinku
Klarithromycin je makrolidové antibiotikum, získané substitucí hydroxylové skupiny skupinou CH_3O 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 $\log_2$ 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 popsaných v bodě 4.1.

Antibakteriální účinek
Klarithromycin působí bakteriostaticky a baktericidně na četné klinicky významné grampozitivní a gramnegativní bakterie, jako jsou aerobní, anaerobní nebo fakultativně anaerobní bakterie, další typy bakterií (mykoplasmata, ureaplasmata, chlamydie, legionelly) a atypické mykobakterie. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně o jedno $\log_2$ ředění účinnější než MIC erythromycinu.

Tabulka 1 Bakterie citlivé na klarithromycin

Aerobní grampozitivní bakterie	**Aerobní gramnegativní bakterie**	**Anaerobní bakterie**
Streptococcus aureus citlivý na meticilin	*Haemophilus influenzae*	**Grampozitivní bakterie**
Streptococcus pneumoniae	*Haemophilius parainfluenzae*	*Peptococcus niger*
Streptococcus pyogenes	*Moraxella catarrhalis*	*Clostridium perfringens*
Listeria monocytogenes	*Neisseria gonorrhoeae*	*Propionibacterium acnes*
	Legionella pneumophila	*Streptococcus viridians*
		Streptococcus agalactiae
		Gramnegativní bakterie
		Bacteroides melaninogenicus
		Pasteurella multocida
		Bordetella pertussis
Ostatní mikroorganismy		
Chlamydia pneumoniae		
Chlamydia trachomatis		

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Borrelia burgdorferi
Campylobacter jejuni
Mycobacterium avium complex
Treponema pallidum
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium leprae

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

Absorpce
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 plazmatická 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 1 200 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
Plíce	8,8	1,7

Pacienti 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 těžkou i těžkou poruchou funkce jater, avšak s normální funkcí ledvin, není třeba provádět žádné úpravy dávek.

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

Starší pacienti
Farmakokinetický profil 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.

Pacienti s infekcemi vyvolanými bakteriemi 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 1 000 mg a 2 000 mg/den ve dvou dílčích dávkách, se hodnoty C_{max} klarithromycinu v ustáleném stavu pohybovaly v rozmezí 2-4 μg/ml a 5-10 μg/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.

Klarithromycin podávaný souběžně 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 μg/ml a průměrná minimální koncentrace (C_{min}) přibližně 1,8 μg/ml. Průměrná plocha pod křivkou (AUC_{0-8}) pro klarithromycin dosahovala hodnoty 22,9 μg/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 souběžné aplikaci klarithromycinu v dávce 500 mg 3x denně a omeprazolu v dávce 40 mg lx 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 souběžné 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 1 000 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
kukuřičný škrob
mikrokrystalická celulosa
koloidní bezvodý oxid křemičitý
předbobtnalý škrob
draselná sůl polakrilinu
mastek (E 553b)
magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva
hypromelosa

mastek (E 553b)
žlutý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PVDC/Al): 14 potahovaných tablet po 250 mg (2 blistry po 7 tabletách), krabička.
Blistr (PVC/PVDC/Al): 14 potahovaných tablet po 500 mg (2 blistry po 7 tabletách), krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Fromilid 250 mg potahované tablety: 15/421/99-C
Fromilid 500 mg potahované tablety: 15/422/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 6. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 11. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 5. 2024