

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

KLACID 125 mg/5 ml
KLACID 250 mg/5 ml
granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každých 5 ml pripravenej suspenzie obsahuje 125 mg alebo 250 mg klaritromycínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

KLACID 125 mg/5 ml:
1 ml suspenzie po rekonštitúcii granulátu obsahuje 550 mg sacharózy.
KLACID 250 mg/5 ml:
1 ml suspenzie po rekonštitúcii granulátu obsahuje 455 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely granulát na perorálnu suspenziu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KLACID je indikovaný na liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na klaritromycín.

K týmto infekciám patria:

- infekcie dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia),
- infekcie horných dýchacích ciest (napr. streptokoková faryngitída, sinusitída),
- akútna otitis media,
- infekcie kože a mäkkých tkanív (napr. folikulitída, celulitída, eryzipel),
- diseminované alebo lokalizované mykobakteriálne infekcie vyvolané *Mycobacterium avium* alebo *Mycobacterium intracellulare*,
- lokalizované infekcie vyvolané *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* alebo *Mycobacterium kansasii*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre správne používanie antibakteriálnych liečiv.

KLACID je indikovaný na liečbu detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov. Na liečbu detí starších ako 12 rokov a dospelých je určený klaritromycín vo forme tabliet.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčaná denná dávka klaritromycínu pre deti vo veku 6 mesiacov až 12 rokov na liečbu iných ako mykobakteriálnych infekcií je 7,5 mg/kg dvakrát denne, maximálna dávka je 500 mg dvakrát denne.

Zvyčajná dĺžka liečby je 5 až 10 dní v závislosti od druhu patogénu a závažnosti ochorenia.

Liečba streptokokovej faryngitídy má trvať najmenej 10 dní. Pripravená suspenzia sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a môže sa užívať spolu s mliekom.

Nasledujúca tabuľka uvádza dávkovanie u detí v závislosti od telesnej hmotnosti dieťaťa a koncentrácie suspenzie (125 mg/5 ml alebo 250 mg/5 ml):

Telesná hmotnosť (kg)	Počet ml na 1 dávku		Zodpovedá klaritromycínu (mg)		Zodpovedá dennej dávke klaritromycínu (mg)	
	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
8 - 11	2,5		62,5		125	
12 - 19	5	2,5	125	125	250	250
20 - 29	7,5	3,75	187,5	187,5	375	375
30 - 40	10	5	250	250	500	500

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U detí s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 0,5 ml/s) je potrebné dávku klaritromycínu znížiť na polovicu. U týchto pacientov nemá liečba presiahnuť 14 dní.

Dávkovanie u pacientov s mykobakteriálnymi infekciami

Odporúčaná dávka klaritromycínu u detí s lokalizovanými alebo diseminovanými mykobakteriálnymi infekciami (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) je 7,5 mg/kg až 15 mg/kg 2-krát denne, nesmie prekročiť maximálnu dávku 500 mg dvakrát denne.

Liečba klaritromycínom má trvať tak dlho, kým sa neprejaví klinický účinok liečby. Prínosná môže byť liečba klaritromycínom v kombinácii s inými antimykobakteriálnymi látkami.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na klaritromycín, iné makrolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie klaritromycínu a ktoréhokoľvek z nasledujúcich liečiv je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimozyd, terfenadín, pretože môže viesť k predĺženiu QT intervalu a srdcovým arytmiám, vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

Súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom je kontraindikované, pretože môže viesť k ergotamínovej toxicite (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s anamnézou predĺženého QT intervalu (vrodeného alebo získaného) alebo ventrikulárnej srdcovej arytmie, vrátane *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom s poruchou elektrolytov (hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou pre riziko predĺženia QT intervalu).

Klaritromycín sa nesmie podávať súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statíny), ktoré sa v značnej miere metabolizujú CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín), z dôvodu zvýšeného rizika myopatie, vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú závažné zlyhávanie pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek.

Rovnako, ako v prípade iných silných inhibítorov CYP3A4, sa klaritromycín nesmie používať u pacientov, ktorí súbežne užívajú kolchicín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekár nemá predpisovať klaritromycín gravidným ženám bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizika, najmä počas prvých troch mesiacov gravidity (pozri časť 4.6).

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.2).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí venovať pri podávaní tohto antibiotika zvýšená pozornosť. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Počas užívania klaritromycínu boli hlásené prípady poruchy funkcie pečene, vrátane zvýšenia hodnôt hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnej a/alebo cholestatickej hepatitídy so žltackou alebo bez nej. Táto hepatálna dysfunkcia môže byť závažná a je zvyčajne reverzibilná.

Zaznamenali sa prípady fatálneho zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Je možné, že niektorí z týchto pacientov mali už predtým existujúce ochorenie pečene alebo užívali iné hepatotoxické lieky. Pacientov treba upozorniť, aby ukončili liečbu a vyhľadali svojho lekára, ak sa u nich objavia prejavy a príznaky ochorenia pečene ako je anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo citlivosť brucha na dotyk.

Pseudomembranózna kolitída bola zaznamenaná takmer u všetkých antibakteriálnych látok, vrátane makrolidov, jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Hnačka, ktorej pôvodcom je *Clostridioides difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane klaritromycínu, jej závažnosť sa môže pohybovať v rozmedzí od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Liečba antibakteriálnymi látkami mení fyziologickú mikroflóru hrubého čreva, čo môže viesť k premnoženiu *C. difficile*. CDAD treba zvážiť u všetkých pacientov, u ktorých sa po podávaní antibiotík vyskytne hnačka. Dôkladná anamnéza je nevyhnutná, nakoľko výskyt CDAD bol hlásený aj viac ako dva mesiace po ukončení užívania antibakteriálnych látok. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť ukončenie liečby klaritromycínom bez ohľadu na jeho indikáciu. Je potrebné vykonať mikrobiologické testy a začať vhodnú liečbu. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu liekov inhibujúcich peristaltiku.

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a kolchicínu sa po uvedení lieku na trh zaznamenali hlásenia toxicity kolchicínu a to najmä u starších pacientov. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s renálnou insuficienciou. U viacerých z týchto pacientov boli hlásené aj prípady úmrtí (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a kolchicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolobenzodiazepínov, ako je triazolam a intravenózne podávaný midazolam, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie klaritromycínu a perorálnej formy midazolamu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a iných ototoxických liečiv, predovšetkým aminoglykozidov, je potrebná opatrnosť. Počas liečby a po jej ukončení sa má sledovať funkcia sluchu a vestibulárneho aparátu.

Kardiovaskulárne udalosti

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane klaritromycínu sa pozorovalo predĺženie QT intervalu, čo je prejavom účinkov na repolarizáciu srdca, predstavujúcich riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.8).

Vzhľadom na zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a vzniku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*) je použitie klaritromycínu kontraindikované u pacientov užívajúcich ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoizid a terfenadín; u pacientov

s hypokaliémiou a hypomagneziémiou; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatnosťou v nasledovných prípadoch:

- u pacientov s ischemickou chorobou srdca, závažnou srdcovou nedostatočnosťou, poruchami vodivého systému srdca alebo klinicky významnou bradykardiou,
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky spojené s predĺžením QT intervalu okrem tých, ktoré sú kontraindikované (pozri časť 4.5)

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov v spojitosti s užívaním makrolidov priniesli rôzne výsledky. Niektoré pozorovacie štúdie však zistili zriedkavé krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality spojené s užívaním makrolidov, vrátane klaritromycínu. Pri predpisovaní klaritromycínu je potrebné zohľadnenie týchto zistení vyvážiť prínosmi liečby.

Pneumónia

Vzhľadom na vznikajúcu rezistenciu *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy je dôležité, aby sa pri predpisovaní klaritromycínu na liečbu pneumónie získanej v komunite najprv vykonali testy citlivosti. Na liečbu nozokomiálnej pneumónie sa má klaritromycín používať v kombinácii s ďalšími vhodnými antibiotikami.

Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív

Tieto infekcie najčastejšie spôsobujú *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, ktoré môžu byť rezistentné na makrolidy. Preto je potrebné vykonať testovanie citlivosti. V prípade, že sa nemôžu použiť betalaktámové antibiotiká (napr. pri alergií), môžu byť liekmi prvej voľby iné antibiotiká, ako napr. klindamycín. V súčasnosti sa predpokladá, že makrolidy zohrávajú rolu iba pri liečbe niektorých infekcií kože a mäkkých tkanív, ako sú infekcie spôsobené *Corynebacterium minutissimum*, akné vulgaris a eryzipel a v prípadoch, keď nie je možné použiť penicilín.

V prípade závažných akútnych reakcií z precitlivenosti, ako sú anafylaxia, závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) [napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a lieková vyrážka s eozinofiliou a so systémovými symptómami (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)], sa má liečba klaritromycínom okamžite ukončiť a bezodkladne začať s vhodnou liečbou.

Pacienti, ktorým sa súbežne podávajú lieky, ktoré indukujú enzým CYP3A4, majú klaritromycín užívať s opatnosťou (pozri časť 4.5).

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi je potrebná opatnosť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a statíny bola hlásená rabdomyolýza. Pacienti majú byť sledovaní vzhľadom na prejavy a príznaky myopatie. V prípadoch, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zvážiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín) (pozri časť 4.5).

Perorálne antidiabetiká/inzulín

Súbežné užívanie klaritromycínu a perorálnych antidiabetík (ako napr. deriváty sulfonylmočoviny) a/alebo inzulínu môže spôsobiť významnú hypoglykémiu. Odporúča sa dôkladné sledovanie hladiny glukózy (pozri časť 4.5).

Perorálne antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s warfarínom existuje riziko závažného krvácania a významného zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) a protrombínového času (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií sa majú pravidelne sledovať hodnoty INR a protrombínového času.

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s priamymi perorálnymi antikoagulanciami, ako sú dabigatran, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, sa vyžaduje opatnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.5).

Liečba infekcie spôsobenej *H. pylori* akýmkoľvek antimikrobiálnymi liečivami, ako je napr. klaritromycín, môže spôsobiť vývin mikroorganizmov rezistentných na liečivo.

Dlhodobé užívanie klaritromycínu môže, rovnako ako u iných antibiotík, viesť ku kolonizácii zvýšeným množstvom rezistentných baktérií a húb. Pri výskyte superinfekcie je potrebné začať s vhodnou liečbou.

Je potrebné venovať pozornosť možnosti skríženej rezistencie medzi klaritromycínom a inými makrolidmi a tiež linkomycínom a klindamycínom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózevej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Pri predpisovaní pacientom s diabetom je potrebné vziať do úvahy obsah sacharázy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie nasledovných liečiv je prísne kontraindikované z dôvodu možnosti výskytu závažných liekových interakcií:

Astemizol, cisaprid, domperidón, pimoizid a terfenadín

U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s cisapridom sa zaznamenali zvýšené hladiny cisapridu. To môže viesť k predĺženiu QT intervalu a srdcovým arytmiám vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes*. Podobné účinky sa pozorovali u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s pimoizidom (pozri časť 4.3).

Zaznamenalo sa, že makrolidy ovplyvňujú metabolizmus terfenadínu, dôsledkom čoho sú zvýšené hladiny terfenadínu, ktoré boli v ojedinelých prípadoch spájané so vznikom srdcových arytmií ako je predĺženie QT intervalu, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a *torsades de pointes* (pozri časť 4.3). V jednej štúdii so 14 zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie klaritromycínu s terfenadínom k dvoj- až trojnásobnému nárastu sérovej hladiny kyslého metabolitu terfenadínu a k predĺženiu QT intervalu, čo nevedlo k žiadnemu klinicky zistiteľnému účinku. Podobné účinky sa pozorovali pri súbežnom podávaní astemizolu s inými makrolidmi.

Ergotamín/dihydroergotamín

Hlásenia po uvedení lieku na trh naznačujú, že súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom súvisí s akútnou ergotovou toxicitou charakterizovanou vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív vrátane centrálného nervového systému. Súbežné podávanie klaritromycínu a týchto liečiv je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Midazolam perorálne

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa po perorálnom podaní midazolu AUC midazolamu zvýšila 7-násobne. Súbežné podávanie midazolamu perorálne a klaritromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lomitapid

Súbežné podávanie klaritromycínu a lomitapidu je kontraindikované pre možné výrazné zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože tieto statíny sa v značnej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a súbežná

liečba s klaritromycínom zvyšuje ich plazmatickú koncentráciu, čo zvyšuje riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s týmito statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy. Ak je liečba klaritromycínom nevyhnutná, musí sa počas nej prerušiť liečba lovastatínom alebo simvastatínom.

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi je potrebná opatrnosť. V prípadoch, kedy je súbežné užívanie klaritromycínu so statínmi nevyhnutné, sa odporúča predpísať najnižšiu registrovanú silu statínu. Má sa zvážiť použitie statínu, ktorý nie je závislý od metabolizmu sprostredkovaného CYP3A (napr. fluvastatín). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky myopatie.

Vplyv iných liekov na klaritromycín

Liečivá, ktoré sú induktory CYP3A (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) môžu indukovať metabolizmus klaritromycínu. To môže viesť k subterapeutickým hladinám klaritromycínu, a tým k zníženej účinnosti. Navyše môže byť potrebné sledovať plazmatické hladiny induktora CYP3A, ktoré môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A klaritromycínom (pozri tiež Súhrn charakteristických vlastností podávaného inhibítora CYP3A4). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu spôsobilo zvýšenie sérovej hladiny rifabutínu a zníženie sérovej hladiny klaritromycínu a následne zvýšené riziko vzniku uveitídy.

O nasledujúcich liečivách je známe alebo sa predpokladá, že ovplyvňujú koncentrácie cirkulujúceho klaritromycínu. Môže byť potrebná úprava dávkovania klaritromycínu alebo zváženie alternatívnej liečby.

Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín

Silné induktory metabolického systému cytochrómu P450 ako efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín môžu urýchľovať metabolizmus klaritromycínu, a tak znižovať plazmatické koncentrácie klaritromycínu, pri súčasnom zvyšovaní koncentrácií 14-hydroxyklaritromycínu, metabolitu, ktorý je tiež mikrobiologicky účinný. Keďže mikrobiologické účinky klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu na rôzne baktérie sú odlišné, zamýšľaný terapeutický účinok môže byť počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmov oslabený.

Etravirín

Etravirín znižuje expozíciu klaritromycínom, avšak koncentrácia účinného metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu, sa zvyšuje. Keďže 14-hydroxyklaritromycín znižuje účinok proti *Mycobacterium avium complex* (MAC), celkový účinok proti tomuto patogénu sa môže zmeniť. Pri liečbe MAC je preto potrebné zvážiť alternatívnu liečbu.

Flukonazol

Súbežné podávanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a klaritromycínu v dávke 500 mg dvakrát denne 21 zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu priemerných minimálnych koncentrácií klaritromycínu v rovnovážnom stave (C_{min}) o 33 % a plochy pod krivkou (AUC) o 18 %. Súbežné podávanie flukonazolu výrazne neovplyvnilo rovnovážne koncentrácie účinného metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu. Nie je potrebná úprava dávky klaritromycínu.

Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že súbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých 8 hodín a 500 mg klaritromycínu každých 12 hodín viedlo k výraznej inhibícii metabolizmu klaritromycínu. Pri súbežnom podávaní ritonaviru sa C_{max} klaritromycínu zvýšila o 31 %, C_{min} o 182 % a AUC o 77 %. Zaznamenala sa takmer úplná inhibícia tvorby 14-hydroxyklaritromycínu. Vzhľadom na široký rozsah terapeutických dávok klaritromycínu zníženie dávky u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť nasledujúca úprava dávkovania: u pacientov s klírensom kreatinínu 0,5 až 1 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 % a u pacientov s klírensom kreatinínu < 0,5 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

Podobná úprava dávkovania sa má zväžiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky s inými inhibítormi HIV proteázy vrátane atazanaviru a sakvinaviru (pozri časť „Obojsmerné liekové interakcie“ uvedenú nižšie).

Vplyv klaritromycínu na iné lieky

Interakcie založené na CYP3A

Súbežné podávanie klaritromycínu, o ktorom je známe, že inhibuje CYP3A, s liečivom metabolizovaným prevažne prostredníctvom CYP3A, sa môže spájať so zvýšením koncentrácie liečiva, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť liečebné ako aj nežiaduce účinky súbežne podávaného liečiva.

Použitie klaritromycínu je kontraindikované u pacientov užívajúcich substráty enzýmu CYP3A astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín kvôli riziku vzniku predĺženia QT intervalu a srdcových arytmií vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a torsades de pointes (pozri časti 4.3 a 4.4).

Použitie klaritromycínu je tiež kontraindikované s námeľovými alkaloidmi, perorálnym midazolamom, inhibítormi HMG CoA reduktázy metabolizovanými hlavne enzýmom CYP3A4 (napr. lovastatínom a simvastatínom), kolchicínom, tikagrelorom, ivabradínom a ranolazínom (pozri časť 4.3).

Klaritromycín sa má používať s opatnosťou ak sa súbežne podáva s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín sa môže zväžiť úprava dávkovania a ak je to možné, treba u týchto pacientov sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A.

Liečivá alebo skupiny liečiv, o ktorých je známe alebo sa predpokladá, že sú metabolizované rovnakým izoenzýmom CYP3A zahŕňajú (ale tento zoznam nie je úplný) alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, disopyramid, ibrutinib, lomitapid, metylprednisolón, midazolam (intravenózne), omeprazol, perorálne antikoagulanty (napríklad warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napríklad kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín.

Podobný mechanizmus interakcií, na ktorom sa zúčastňujú iné izoenzýmy systému cytochrómu P450, sa uplatňuje u fenytoínu, teofylínu a valproátu.

Antiarytmiká

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a chinidínu alebo dizopyramidu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady *torsades de pointes*. Počas súbežného podávania klaritromycínu s týmito liečivami sa má sledovať EKG kvôli predĺženiu QT intervalu. Počas liečby klaritromycínom sa majú sledovať sérové koncentrácie chinidínu a dizopyramidu.

Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a dizopyramidu sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady hypoglykémie. Preto sa počas súbežného užívania klaritromycínu a dizopyramidu má sledovať hladina glukózy v krvi.

Hydroxychlórochín a chlórochín

V prípade pacientov dostávajúcich tieto lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, sa má klaritromycín používať s opatnosťou z dôvodu potenciálu vyvolania srdcovej arytmie a závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí.

Kortikosteroidy

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu so systémovými a inhalačnými kortikosteroidmi, ktoré sú primárne metabolizované enzýmom CYP3A, sa vyžaduje opatnosť z dôvodu potenciálneho zvýšenia

systémovej expozície kortikosteroidom. V prípade súbežného používania je nutné pacientov dôkladne sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov.

Perorálne antidiabetiká/inzulín

Pri užívaní niektorých antidiabetík ako nateglinid a repaglinid môže dôjsť k inhibícii enzýmu CYP3A klaritromycínom, čo môže pri ich súbežnom užívaní spôsobiť hypoglykémiu. Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy.

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants - DOACs)

DOACs dabigatran a edoxabán sú substráty pre efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp). Rivaroxabán a apixabán sú metabolizované enzýmom CYP3A4 a tiež sú substrátmi pre P-gp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s týmito liečivami sa vyžaduje opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

Omeprazol

Zdravým dospelým jedincom bol podávaný klaritromycín (500 mg každých 8 hodín) v kombinácii s omeprazolom (40 mg denne). Pri súbežnom podávaní klaritromycínu boli plazmatické koncentrácie omeprazolu v rovnovážnom stave zvýšené (C_{max} sa zvýšila o 30 %, AUC_{0-24} o 89 % a $t_{1/2}$ o 34 %). Priemerná hodnota pH v žalúdku počas 24 hodín bola 5,2 pri podávaní samotného omeprazolu a 5,7 pri súbežnom podávaní omeprazolu s klaritromycínom.

Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy sa prinajmenšom čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A. CYP3A môže byť súbežným podávaním klaritromycínu inhibovaný. Súbežné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne vedie k zvýšenej expozícii inhibítorom fosfodiesterázy. Pri súbežnom podávaní s klaritromycínom treba zvážiť zníženie dávok sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

Teofylín, karbamazepín

Výsledky klinických štúdií preukázali mierne, ale štatisticky významné ($p \leq 0,05$) zvýšenie cirkulujúcich hladín teofylínu alebo karbamazepínu, ak sa každé z týchto liečiv podávalo súbežne s klaritromycínom. Môže byť potrebné zvážiť zníženie dávky.

Tolterodín

Tolterodín sa prednostne metabolizuje prostredníctvom izoformy 2D6 cytochrómu P450 (CYP2D6). V podskupine populácie, ktorej chýba CYP2D6, sa však zistila metabolická cesta sprostredkovaná CYP3A. V tejto podskupine populácie vedie inhibícia CYP3A k významne vyšším koncentráciám tolterodínu v sére. U pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, môže byť v prítomnosti inhibítorov CYP3A, akým je klaritromycín, potrebné zníženie dávky tolterodínu.

Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa zvýšila hodnota AUC midazolamu 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu. Pri súbežnom intravenóznom podávaní midazolamu s klaritromycínom je potrebné pacienta starostlivo sledovať, aby bolo možné upraviť dávkovanie. Po absorpcii perorálne podaného midazolamu v sliznici ústnej dutiny sa vyhne pre-systémovej eliminácii liečiva, a preto dôjde s väčšou pravdepodobnosťou k podobným interakciám ako po intravenóznom podaní midazolamu v porovnaní s jeho perorálnym podaním. Rovnaké opatrenia platia aj pre iné benzodiazepíny, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, vrátane triazolamu a alprazolamu. Pri benzodiazepínoch, ktorých eliminácia nezávisí od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakcia s klaritromycínom nepravdepodobná.

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolamu po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady liekových interakcií a účinkov na centrálny nervový systém (CNS) (napr. somnolencia a zmätenosť). Odporúča sa sledovanie pacienta kvôli zosilneným farmakologickým účinkom na CNS.

Iné liekové interakcie

Aminoglykozidy

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s inými ototoxickými liekmi, najmä aminoglykozidmi, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Kolchicín

Kolchicín je substrátom pre CYP3A aj pre efluxný transportér glykoproteín-P (Pgp). Klaritromycín a iné makrolidy sú známe inhibítory CYP3A a Pgp. Ak sa klaritromycín a kolchicín podávajú súbežne, inhibícia Pgp a/alebo CYP3A klaritromycínom môže viesť k zvýšenej expozícii kolchicínu. Súbežné podávanie klaritromycínu a kolchicínu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Digoxín

Predpokladá sa, že digoxín je substrát efluxného transportéra, P-glykoproteín (Pgp). Je známe, že klaritromycín inhibuje Pgp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a digoxínu môže inhibícia Pgp klaritromycínom viesť k zvýšenej expozícii digoxínom. U pacientov súbežne liečených klaritromycínom a digoxínom boli zvýšené koncentrácie digoxínu v sére hlásené aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. U niektorých pacientov sa objavili klinické príznaky zodpovedajúce toxicite digoxínu, vrátane potenciálne fatálnych arytmií. U pacientov súbežne liečených digoxínom a klaritromycínom je potrebné starostlivo sledovať koncentrácie digoxínu v sére.

Zidovudín

Súbežné perorálne podávanie tabliet klaritromycínu a zidovudínu dospelým pacientom s HIV infekciou môže spôsobiť zníženie koncentrácie zidovudínu v rovnovážnom stave. Keďže klaritromycín zrejme ovplyvňuje absorpciu súčasne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá do značnej miery vyhnúť striedavým rozvrhnutím dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby sa medzi jednotlivými dávkami dodržal 4-hodinový časový odstup. Táto interakcia sa zrejme nevyskytuje u pediatrických pacientov infikovaných HIV, ktorí užívajú suspenziu klaritromycínu súčasne so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Táto interakcia je nepravdepodobná v prípade, keď sa klaritromycín podáva formou intravenózneho infúzie.

Fenytoín a valproát

Vyskytli sa spontánne alebo publikované hlásenia interakcií inhibítorov CYP3A, vrátane klaritromycínu s liečivami, u ktorých sa nepredpokladá metabolizmus prostredníctvom CYP3A (napr. fenytoín a valproát). Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne s klaritromycínom, odporúča sa stanovenie ich sérových hladín. Zaznamenali sa zvýšené sérové koncentrácie.

Obojsmerné liekové interakcie

Atazanavir

Klaritromycín a atazanavir sú substráty a inhibítory CYP3A a bola dokázaná obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínom a 70% zníženiu expozície 14-hydroxyklaritromycínom s 28% zvýšením AUC atazanaviru. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek potrebné zníženie dávok. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 0,5 až 1 ml/s) sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu < 0,5 ml/s sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 % a použiť vhodná lieková forma klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 000 mg denne sa nemajú podávať s inhibítormi proteázy.

Blokátory kalciového kanála

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a blokátorov kalciového kanála metabolizovaných CYP3A4 (napr. verapamilu, amlodipínu, diltiazemu) sa z dôvodu rizika hypotenzie odporúča opatrnosť. Plazmatické koncentrácie klaritromycínu, ako aj blokátorov kalciového kanála, sa môžu v dôsledku interakcie zvýšiť. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a verapamil sa pozorovala hypotenzia, bradyarytmie a laktátová acidóza.

Itrakonazol

Klaritromycín a itrakonazol sú substráty a inhibítory CYP3A, čo vedie k obojsmernej liekovej interakcii. Klaritromycín môže zvyšovať plazmatické koncentrácie itrakonazolu, kým itrakonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie klaritromycínu. Pacientov, ktorí súbežne užívajú itrakonazol a klaritromycín, treba pozorne sledovať kvôli prejavom alebo príznakom zvýšeného alebo predĺženého farmakologického účinku.

Sakvinavir

Klaritromycín a sakvinavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu (500 mg 2-krát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly, 1 200 mg 3-krát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom boli hodnoty AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a hodnoty $C_{\max}$ sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako hodnoty sakvinaviru podávaného samostatne. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako hodnoty klaritromycínu podávaného samostatne. Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne obmedzenú dobu a v dávkach/liekových formách sledovaných v štúdiách, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií s mäkkými želatínovými kapsulami sakvinaviru nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri použití tvrdých želatínových kapsúl sakvinaviru. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií so samotným sakvinavirom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri kombinovanej liečbe sakvinavir/ritonavir. Pri súbežnom podávaní sakvinaviru a ritonaviru treba zvážiť možné účinky ritonaviru na klaritromycín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť užívania klaritromycínu počas gravidity nebola stanovená. Na základe rôznych výsledkov zo skúšaní na zvieratách a skúseností u ľudí nemožno vylúčiť možné nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj. Niektoré observačné štúdie hodnotiace expozíciu klaritromycínu počas prvého a druhého trimestra hlásili zvýšené riziko spontánneho potratu v porovnaní s neužívaním antibiotík alebo užívaním iných antibiotík v rovnakom období. Dostupné epidemiologické štúdie o riziku závažných vrodených malformácií pri užívaní makrolidov vrátane klaritromycínu počas tehotenstva poskytujú protichodné výsledky. Preto sa užívanie klaritromycínu počas gravidity bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizík neodporúča.

Dojčenie

Bezpečnosť klaritromycínu počas laktácie nebola stanovená. Klaritromycín sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka u ľudí. Odhaduje sa, že výhradne dojčené dieťa dostane asi 1,7 % dávky klaritromycínu vypočítanej podľa telesnej hmotnosti matky.

Fertilita

Štúdie fertility na potkanoch nepreukázali škodlivé účinky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o účinkoch klaritromycínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nie sú k dispozícii. Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov je potrebné vziať do úvahy možnosť výskytu závratov, vertiga, zmätenosti a dezorientácie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie a najbežnejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou klaritromycínom u dospelých a pediatrických pacientov sú bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, vracanie a porucha vnímania chuti. Tieto nežiaduce reakcie sú zvyčajne mierne a zodpovedajú známemu bezpečnostnému profilu makrolidových antibiotík (pozri časť 4.8, odsek b).

Počas klinických skúšaní sa medzi pacientmi s existujúcou mykobakteriálnou infekciou a pacientmi bez nej nezistil žiadny významný rozdiel vo výskyte uvedených gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

b. *Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií*

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie klaritromycínu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním, granulátu na perorálnu suspenziu, prášku na injekčný roztok a tabliet s riadeným uvoľňovaním, ktoré boli hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení na trh.

Reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s klaritromycínom prinajmenšom možný, sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti, ak závažnosť bolo možné zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			Celulitída ¹ , kandidóza, gastroenteritída ² , infekcia ³ , vaginálna infekcia	Pseudomembranózna kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, neutropénia ⁴ , trombocytémia ³ , eozinofília ⁴	Agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia ¹ , hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Nespavosť	Úzkosť, nervozita ³	Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému		Porucha vnímania chuti, bolesť hlavy	Strata vedomia ¹ , dyskinéza ¹ , závrat, ospalosť, tras	Kŕče, strata schopnosti vnímať chuť, porucha čuchu, strata čuchu, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, porucha sluchu, tinnitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zastavenie srdca ¹ , atriálna fibrilácia ¹ , predĺženie QT intervalu na EKG ⁷ , extrasystoly ¹ , palpitácie	<i>Torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikulárna tachykardia ⁷ , fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Vazodilatácia ¹		Krvácanie ⁸
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma ¹ , epistaxa ² , pľúcna embólia ¹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka ⁹ , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	Ezofagitída ¹ , refluxná choroba pažeráka ² , gastritída, proktalgia ² , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia ⁴ , zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia	Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene	Cholestáza ⁴ , hepatitída ⁴ , zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie gamaglutamyltransferázy ⁴	Zlyhávanie pečene ¹⁰ , hepatocelulárna žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, nadmerné potenie	Bulózna dermatitída ¹ , pruritus, žihľavka, makulopapulárna vyrážka ³	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵ , toxická epidermálna nekrolýza ⁵ , lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými

				príznakmi (DRESS syndróm), akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalové spazmy ³ , muskuloskeletálna stuhnutosť ¹ , myalgia ²	Rabdomyolýza ^{2, 11} , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			Zvýšenie hodnoty kreatinínu v krvi ¹ , zvýšenie hladiny močoviny v krvi ¹	Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Flebitída v mieste podania injekcie ¹	Bolesť v mieste podania injekcie ¹ , zápal v mieste podania injekcie ¹	Nevola ⁴ , horúčka ³ , asténia, bolesť na hrudníku ⁴ , triaška ⁴ , únava ⁴	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Abnormálny pomer albumínu a globulínu ¹ , zvýšenie alkalického fosfatázy ⁴ , zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi ⁴	Zvýšenie INR ⁸ , predĺženie protrombínového času ⁸ , abnormálne sfarbenie moču

¹ Nežiaduce reakcie (NR) hlásené iba pre liekovú formu prášok na injekčný koncentrát

² NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s riadeným uvoľňovaním

³ NR hlásené iba pre liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu

⁴ NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

^{5, 7, 9, 10} pozri odsek a)

^{6, 8, 11} pozri odsek c)

c. *Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Flebitída v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, bolesť v mieste prepichnutia cievy a zápal v mieste podania injekcie sú charakteristické pre intravenóznou liekovú formu klaritromycínu.

V niektorých prípadoch hlásení rabdomyolýzy sa klaritromycín podával súbežne so statínmi, fibrátmi, kolchicínom alebo alopurinolom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolamu sa po uvedení lieku na trh hlásili liekové interakcie a účinky na centrálny nervový systém (CNS) (napr. ospalosť a zmätenosť). Odporúča sledovanie pacienta kvôli zvýšeným farmakologickým účinkom na CNS (pozri časť 4.5).

Zriedkavo sa hlásili prípady výskytu zvyškov tabliet klaritromycínu s riadeným uvoľňovaním v stolici, z ktorých mnohé sa vyskytli u pacientov s anatomickejšími (vrátane ileostómie alebo kolostómie) alebo funkčnými poruchami gastrointestinálneho traktu so skráteným časom prechodu traktom.

V niekoľkých prípadoch sa zvyšky tabliet objavili v stolici v súvislosti s hnačkou. Odporúča sa, aby pacienti, u ktorých sa v stolici objavili zvyšky tabliet a nedošlo k zlepšeniu ich stavu, prešli na liečbu inou liekovou formou klaritromycínu (napr. suspenziou) alebo iným antibiotikom.

Osobitná skupina pacientov: nežiaduce reakcie u pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri odsek e).

d. *Skupiny pediatrických pacientov*

Klinické skúšania sa uskutočnili u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, ktorým sa podával klaritromycín vo forme suspenzie. Preto deti mladšie ako 12 rokov majú užívať klaritromycín vo

forme suspenzie. Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacej schémy intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii.

U detí sa predpokladá rovnaká frekvencia výskytu, druh a závažnosť nežiaducich reakcií ako u dospelých.

e. *Ďalšie osobitné skupiny pacientov*

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

U pacientov s AIDS a iných pacientov s oslabeným imunitným systémom dlhodobo liečených vyššími dávkami klaritromycínu kvôli mykobakteriálnym infekciám bolo často náročné rozlíšiť nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s podávaním klaritromycínu od nežiaducich udalostí predstavujúcich príznaky základného ochorenia vyvolaného vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo pridruženého ochorenia.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov liečených celkovými dennými dávkami 1 000 mg a 2 000 mg klaritromycínu boli: nevoľnosť, vracanie, zmeny vnímania chuti, bolesť brucha, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, poruchy sluchu, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) v sére. Ďalšie reakcie objavujúce sa s nízkou frekvenciou zahŕňali dyspnoe, nespavosť a sucho v ústach. Výskyt u pacientov liečených 1 000 mg a 2 000 mg dávkami bol porovnateľný, avšak bol zvyčajne približne 3- až 4-násobne častejší u pacientov, ktorí dostávali celkové denné dávky klaritromycínu 4 000 mg.

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t. j. najvyššia a najnižšia hraničná hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali závažné abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT a abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch skupinách dávkovania malo tiež zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi (BUN). Mierne zvýšený výskyt abnormálnych hladín všetkých ukazovateľov, s výnimkou počtu bielych krviniek, sa zaznamenal u pacientov, ktorí užívali 4 000 mg denne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Na základe hlásení je možné očakávať, že užitie veľkých množstiev klaritromycínu môže spôsobiť gastrointestinálne príznaky. U jedného pacienta s bipolárnou poruchou v anamnéze, ktorý užil 8 g klaritromycínu sa objavila zmena duševného stavu, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa majú liečiť včasným odstránením nevstrebaneho liečiva a podpornými opatreniami. Podobne ako v prípade iných makrolidov nemožno očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výrazne ovplyvnili sérové koncentrácie klaritromycínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, makrolidy
ATC kód: J01FA09

Mechanizmus účinku

Klaritromycín je polosyntetické makrolidové antibiotikum získané substitúciou hydroxylovej skupiny metoxylovou skupinou na pozícii 6 laktónového kruhu erytromycínu. Klaritromycín je vlastne 6-O-metylerytromycín A.

Antibakteriálny účinok klaritromycínu spočíva vo väzbe na ribozomálne 50S podjednotky citlivých baktérií a potlačení ich proteosyntézy.

Spektrum účinku

In vitro vykazuje klaritromycín vysokú účinnosť na štandardné kmene baktérií aj na klinické izoláty. Je vysoko účinný na široké spektrum aeróbných a anaeróbných grampozitívnych a gramnegatívnych mikroorganizmov. Minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) klaritromycínu sú zvyčajne dvojnásobne nižšie ako MIC erytromycínu.

Klaritromycín je *in vitro* mimoriadne účinný na *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. Baktericídne účinkuje na *Helicobacter pylori*; táto účinnosť klaritromycínu je vyššia pri neutrálnom pH ako pri kyslom pH. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* dokazujú účinok klaritromycínu na klinicky významné kmene mykobaktérií. *In vitro* nie sú na klaritromycín citlivé enterobaktérie, *Pseudomonas sp.* a iné gramnegatívne paličky nefermentujúce laktózu.

Klaritromycín je účinný tak *in vitro*, ako aj na liečbu klinických infekcií vyvolaných väčšinou kmeňov nasledujúcich mikroorganizmov (pozri časti 4.1 a 4.2):

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Iné mikroorganizmy

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobaktérie

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC), zložený z: *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare*

Tvorba betalaktamázy nemá vplyv na aktivitu klaritromycínu.

Poznámka: väčšina kmeňov stafylokokov, rezistentných na meticilín a oxacilín, je rezistentná aj na klaritromycín.

Helikobakter

Helicobacter pylori

Na kultúrach pripravených pred liečbou sa zo vzoriek odobratých 104 pacientom izoloval *H. pylori* a stanovili sa hodnoty MIC klaritromycínu. Štyria pacienti mali rezistentné kmene, dvaja stredne citlivé kmene a 98 pacientov malo kmene citlivé na klaritromycín.

Klinický význam nasledujúcich údajov získaných *in vitro* nie je známy. Účinnosť klaritromycínu *in vivo* sa preukázala u väčšiny kmeňov nižšie uvedených mikroorganizmov; bezpečnosť a účinnosť klaritromycínu na liečbu infekcií spôsobených týmito mikroorganizmami sa však doposiaľ nepotvrdila v adekvátnych a dobre kontrolovaných klinických skúškach.

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Streptococcus agalactiae

Streptokoky skupiny C, F, G

Viridujúce streptokoky

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Bacteroides melaninogenicus

Spirochéty

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Kampylobakter

Campylobacter jejuni

Hlavný metabolit klaritromycínu u ľudí a primátov je mikrobiologicky účinný 14-hydroxyklaritromycín. Tento metabolit je rovnako účinný alebo jeden- až dvakrát menej účinný ako materská molekula na väčšinu mikroorganizmov, s výnimkou *H. influenzae*, na ktorý je dvojnásobne účinnejší. Klaritromycín a jeho 14-hydroxymetabolit vykazujú *in vitro* aj *in vivo* buď aditívny alebo synergický účinok na *H. influenzae* a to v závislosti od bakteriálnych kmeňov.

Klaritromycín bol v mnohých modelových experimentálnych infekciách u zvierat dva- až desaťkrát účinnejší ako erytromycín. Bol napríklad účinnejší ako erytromycín na systémovú infekciu u myší, subkutánny absces u myší a na infekcie respiračného traktu myší spôsobené *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* a *H. influenzae*. Tento účinok bol ešte výraznejší u morčiat s infekciou *Legionella pneumophila*; intraperitoneálna dávka 1,6 mg/kg/deň klaritromycínu bola účinnejšia ako 50 mg/kg/deň erytromycínu.

Testy citlivosti

Kvantitatívne metódy vyžadujúce meranie priemeru inhibičnej zóny dávajú najpresnejší odhad citlivosti baktérie na antimikrobiálne látky. Jedna z odporúčaných metód (Kirbyho-Bauerov difúzny test) využíva disky napustené 15 µg klaritromycínu; pri interpretácii koreluje priemer zóny inhibície s hodnotami MIC pre klaritromycín. MIC sú určené bujónovou alebo agarovou dilačnou metódou. Ak sa použili vyššie uvedené testy, potom výsledok "citlivý" znamená pravdepodobnosť odpovede mikroorganizmu na liečbu. Pri označení "rezistentný" je nepravdepodobné, že mikroorganizmus na liečbu zareaguje. Označenie "stredne citlivý" znamená, že terapeutický účinok lieku je neistý, alebo že mikroorganizmus môže byť citlivý, ak sa použijú vyššie dávky.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre klaritromycín a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Ďalšie informácie

Klinické skúsenosti u pacientov s nemykobakteriálnymi infekciami

V klinických štúdiách sa preukázalo, že klaritromycín je pri dávkovaní 7,5 mg/kg 2-krát denne bezpečný a účinný pri liečbe pediatrických pacientov s infekciami, vyžadujúcimi perorálnu antibiotickú liečbu. Hodnotilo sa viac ako 1 200 detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov s otitis media, faryngitídou, kožnými infekciami a infekciami dolných dýchacích ciest.

V týchto štúdiách klaritromycín v dávke 7,5 mg/kg 2-krát denne vykazoval porovnateľnú klinickú aj bakteriologickú účinnosť s referenčnými liečivami, ktoré zahŕňali penicilín V (fenoxymetylpencilín), amoxicilín, amoxicilín/kyselina klavulánová, erytromycínetylsukcinát, cefaklór a cefadroxil.

Klinické skúsenosti u pacientov s mykobakteriálnymi infekciami

V predbežnej štúdii u pediatrických pacientov (niektorých HIV pozitívnych) sa preukázalo, že klaritromycín predstavuje bezpečnú a účinnú liečbu, ak sa podáva samostatne alebo v kombinácii so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Klaritromycín vo forme granulátu na perorálnu suspenziu sa podával v dávkach 7,5 mg/kg/deň, 15 mg/kg/deň alebo 30 mg/kg/deň rozdelených na dve dávky.

Pri podávaní klaritromycínu súběžne s antiretrovírusovými liečivami sa pozoroval štatisticky významný vplyv na farmakokinetické parametre, avšak tieto zmeny boli nepatrné a ich klinický význam bol nepravdepodobný. Klaritromycín v dávke do 30 mg/kg/deň bol dobre znášaný.

Klaritromycín bol účinný na liečbu diseminovaných infekcií vyvolaných *Mycobacterium avium complex* u pediatrických pacientov s AIDS. U niektorých z týchto pacientov sa preukázala pretrvávajúca účinnosť aj po viac ako roku liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Úvodné farmakokinetické údaje sa získali v štúdii s klaritromycínom vo forme tabliet. Tieto údaje preukázali, že klaritromycín sa z gastrointestinálneho traktu vstrebáva ľahko a rýchlo a absolútna biologická dostupnosť 50 mg klaritromycínu vo forme tabliet bola približne 50 %. Nástup absorpcie a tvorba antibakteriálne účinného metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu, boli len mierne oneskorené vplyvom príjmu jedla. Rozsah biologickej dostupnosti klaritromycínu nebol však ovplyvnený pri jeho podaní po jedle.

Distribúcia, biotransformácia, eliminácia

In vitro

Štúdie *in vitro* ukázali, že pri koncentrácii klaritromycínu 0,45 až 4,5 µg/ml v ľudskej plazme je jeho väzba na proteíny priemerne asi 70 %.

Zdraví jedinci

Biologická dostupnosť a farmakokinetika suspenzie klaritromycínu sa skúmala u dospelých jedincov a pediatrických pacientov. Po jednorazovom podaní suspenzie klaritromycínu 250 mg dospelým jedincom bola v porovnaní s tabletami celková biologická dostupnosť klaritromycínu vo forme suspenzie rovnaká alebo o niečo vyššia ako biologická dostupnosť klaritromycínu vo forme tabliet. Rovnako ako pri podaní tabliet, podanie suspenzie súčasne s jedlom vedie k miernemu oneskoreniu nástupu absorpcie, čo ale neovplyvňuje biologickú dostupnosť klaritromycínu. Pri porovnaní parametrov klaritromycínu vo forme suspenzie a vo forme tabliet boli hodnoty C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ pri

podaní suspenzie spolu s jedlom 0,95 µg/ml, 6,5 µg.hod/ml a 3,7 hod a pri podaní tabliet nalačno 1,1 µg/ml, 6,3 µg.hod/ml a 3,3 hod.

V štúdií s opakovanými dávkami, v ktorej sa dospelým jedincom podávalo 250 mg suspenzie klaritromycínu 2-krát denne, sa dosiahli rovnovážne koncentrácie po piatej dávke. Farmakokinetické ukazovatele klaritromycínu vo forme suspenzie po piatej dávke boli nasledujúce: C_{max} 1,98 µg/ml, AUC 11,5 µg.hod/ml, t_{max} 2,8 hod a $t_{1/2}$ 3,2 hod pre klaritromycín a 0,67 µg/ml, 5,33 µg.hod/ml, 2,9 hod a 4,9 hod pre 14-hydroxyklaritromycín.

Po perorálnom podaní klaritromycínu dospelým jedincom nalačno sa dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie v priebehu dvoch hodín po podaní. Pri podávaní 250 mg každých 12 hodín sa dosiahli maximálne rovnovážne plazmatické koncentrácie klaritromycínu v priebehu 2 až 3 dní a boli približne 1 µg/ml. Zodpovedajúce hodnoty po podaní dávky 500 mg každých 12 hodín boli 2 až 3 µg/ml.

Pri podávaní 250 mg tabliet každých 12 hodín bol polčas eliminácie klaritromycínu asi 3 až 4 hodiny, pri podávaní 500 mg každých 12 hodín sa polčas zvýšil na 5 až 7 hodín. Hlavný metabolit 14-hydroxyklaritromycín dosiahol pri podávaní 250 mg klaritromycínu každých 12 hodín maximálnu rovnovážnu plazmatickú koncentráciu 0,6 µg/ml s polčasom eliminácie 5 až 6 hodín. Pri podávaní 500 mg každých 12 hodín bola maximálna rovnovážna koncentrácia 14-hydroxyklaritromycínu o niečo vyššia (do 1 µg/ml) a eliminačný polčas asi 7 hodín. Pri oboch dávkach sa dosiahla rovnovážna koncentrácia tohto metabolitu obvykle v priebehu 2 až 3 dní.

Pri perorálnom podávaní klaritromycínu 250 mg každých 12 hodín sa približne 20 % vylučuje močom v nezmenenej forme. Pri podávaní 500 mg každých 12 hodín sa vylučuje močom v nezmenenej forme približne 30 % liečiva. Renálny klírens klaritromycínu je však relatívne nezávislý od dávky a približuje sa normálnej glomerulárnej filtrácii. Hlavný metabolit, zistený v moči, je 14-hydroxyklaritromycín, ktorý tvorí ďalších 10 % až 15 % pri podávaní 250 mg alebo 500 mg každých 12 hodín.

Pacienti

Klaritromycín a jeho 14-hydroxymetabolit sa rýchlo distribuujú do telesných tkanív a tekutín. Koncentrácie v tkanivách sú zvyčajne niekoľkonásobne vyššie ako sérové koncentrácie. Príklady tkanivových a sérových koncentrácií sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Koncentrácia (po podaní 250 mg každých 12 hodín)		
Typ tkaniva	Tkanivo (µg/g)	Sérum (µg/ml)
Tonzila	1,6	0,8
Pľúca	8,8	1,7

U pediatrických pacientov vykazoval klaritromycín pri perorálnom podávaní dobrú biologickú dostupnosť s farmakokinetickým profilom zhodným s predchádzajúcimi výsledkami u dospelých jedincov užívajúcich rovnakú suspenziu klaritromycínu. Výsledky ukázali rýchlu a účinnú absorpciu liečiva u detí a okrem nepatrného oneskorenia nástupu absorpcie sa zdá, že jedlo významne neovplyvňuje biologickú dostupnosť alebo farmakokinetické parametre klaritromycínu.

Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave, ktorý sa dosiahol po podaní deviatej dávky na piaty deň liečby, boli pre klaritromycín nasledovné: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.hod/ml a t_{max} 2,8 hodiny; hodnoty pre 14-hydroxymetabolit boli: C_{max} 1,64 µg/ml, AUC 6,69 µg.hod/ml a t_{max} 2,7 hodiny. Biologický polčas bol približne 2,2 hodiny pre liečivo a 4,3 hodiny pre jeho metabolit.

Výsledky ďalšej štúdie poskytli informáciu o penetrácii klaritromycínu do stredoušnej tekutiny u pacientov s otitis media. Asi 2,5 hodiny po podaní piatej dávky (pri dávkovaní 7,5 mg/kg 2-krát denne) bola priemerná koncentrácia klaritromycínu 2,53 µg/g tekutiny v strednom uchu a koncentrácia 14-hydroxymetabolitu bola 1,27 µg/g. Koncentrácia klaritromycínu a jeho metabolitu bola všeobecne 2-krát vyššia ako zodpovedajúce sérové koncentrácie.

Porucha funkcie pečene

Medzi rovnovážnymi sérovými koncentráciami klaritromycínu u jedincov s poruchou funkcie pečene a zdravých jedincov sa nepozorovali významné rozdiely, avšak koncentrácie 14-hydroxymetabolitu boli nižšie u jedincov s poruchou funkcie pečene. Znížená tvorba 14-hydroxyklaritromycínu bola aspoň čiastočne kompenzovaná zvýšením renálneho klírensu klaritromycínu u osôb s poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika klaritromycínu bola tiež zmenená u jedincov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podali opakované perorálne dávky 500 mg klaritromycínu. Sérové koncentrácie, polčas, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ klaritromycínu a 14-hydroxymetabolitu boli vyššie a AUC väčšia u jedincov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými jedincami. Rozsah rozdielov v týchto parametroch závisel od stupňa poruchy funkcie obličiek. Čím závažnejšia bola porucha funkcie obličiek, tým boli rozdiely výraznejšie (pozri časť 4.2).

Starší jedinci

Farmakokinetický profil opakovaných perorálnych dávok 500 mg klaritromycínu sa študoval u zdravých starších jedincov v porovnaní so zdravými mladými dospelými jedincami. V skupine starších jedincov boli sérové koncentrácie cirkulujúceho klaritromycínu vyššie a vylučovanie bolo pomalšie ako v skupine mladých jedincov. Avšak medzi oboma skupinami nebol rozdiel, ak sa sledovala korelácia renálneho klírensu s klírensom kreatinínu. Z týchto výsledkov vyplýva, že úprava dávkovania klaritromycínu má byť podmienená funkciou obličiek a nie vekom.

Pacienti s mykobakteriálnymi infekciami

Plazmatické koncentrácie klaritromycínu a jeho 14-hydroxymetabolitu v rovnovážnom stave, stanovené po podávaní zvyčajných dávok klaritromycínu pacientom s infekciami HIV (tabletami dospelým a suspenziou deťom), boli podobné ako u zdravých jedincov. Avšak pri vyšších dávkach, ktoré môžu byť potrebné na liečbu mykobakteriálnych infekcií, môžu byť koncentrácie klaritromycínu omnoho vyššie ako pri zvyčajnom dávkovaní.

U detí s infekciou HIV, ktorým sa podávalo 15 až 30 mg/kg/deň klaritromycínu, rozdelených na dve dávky, sa hodnoty $C_{\max}$ klaritromycínu v rovnovážnom stave pohybovali v rozmedzí od 8 do 20 µg/ml. U pediatrických pacientov s HIV infekciou, ktorým sa podávalo 30 mg/kg/deň klaritromycínu vo forme suspenzie, rozdelených na dve dávky, sa zistili hodnoty $C_{\max}$ až 23 µg/ml. Pri týchto vysokých dávkach boli polčasy vylučovania predĺžené v porovnaní s polčasmi vylučovania u zdravých jedincov s obvyklými dávkami. Vyššie sérové koncentrácie a dlhšie biologické polčasy zistené pri týchto dávkach sú v zhode so známou nelineárnou farmakokinetikou klaritromycínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna, subakútna a chronická toxicita

Hodnoty LD₅₀ po perorálnom podaní suspenzie klaritromycínu trojdňovým myšiam boli 1 290 mg/kg u samcov a 1 230 mg/kg u samíc. U trojdňových potkanov bola hodnota LD₅₀ u samcov 1 330 mg/kg a u samíc 1 270 mg/kg. Na porovnanie, hodnota LD₅₀ perorálne podaného klaritromycínu u dospelých myší je asi 2 700 mg/kg a asi 3 000 mg/kg u dospelých potkanov. Tieto výsledky sú konzistentné s inými antibiotikami penicilínovej, cefalosporínovej a makrolidovej skupiny, u ktorých je LD₅₀ všeobecne nižšie u mladých zvierat ako u dospelých jedincov.

U myší aj u potkanov došlo po podaní liečiva k zníženiu hmotnosti alebo sa znížil prírastok na hmotnosti a počas prvých dní bol oslabený sací reflex a spontánne pohyby. Pri pitve uhynutých zvierat sa u myší a u asi 25 % potkanov zistili tmavočervené pľúca. Potkanom sa podalo 2 197 mg/kg alebo viac suspenzie klaritromycínu, a taktiež sa u nich pozorovala červenočierna látka v črevách, pravdepodobne v dôsledku krvácania. Uhynutie týchto zvierat bolo spôsobené zoslabnutím, ktoré bolo dôsledkom potlačeného sacieho reflexu alebo krvácaním z čriev.

Päťdňovým odstaveným mláďatám potkanov sa dva týždne podávala suspenzia klaritromycínu v dávkach 0, 15, 55 a 200 mg/kg/deň. U zvierat zo skupiny, v ktorej sa podávalo 200 mg/kg, sa znížili

prírastky na hmotnosti, znížili sa priemerné hodnoty hemoglobínu a hematokritu a zvýšili priemerné relatívne hmotnosti obličiek v porovnaní so zvieratami z kontrolnej skupiny. U zvierat v tejto skupine sa pozorovala minimálna až mierna multifokálna vakuolárna degenerácia intrahepatálneho epitelu žlčovodu a zvýšený výskyt nefrotických lézií. Dávkovanie bez toxického účinku v tejto štúdii bolo 55 mg/kg/deň.

V štúdii perorálnej toxicity sa nedospelým potkanom podávala 6 týždňov suspenzia klaritromycínu v dávkach 0, 15, 50 a 150 mg/kg/deň. Neuhynulo žiadne zviera a jediným pozorovaným klinickým prejavom bola neúmerná salivácia u niektorých zvierat pri najvyššom dávkovaní jednu až dve hodiny po podaní liečiva počas posledných troch týždňov podávania. Potkany v skupine, ktorej sa podávala dávka 150 mg/kg, mali nižšiu priemernú telesnú hmotnosť počas prvých troch týždňov a pozorovalo sa u nich zníženie priemerných hodnôt sérového albumínu a zvýšená priemerná relatívna hmotnosť pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Nezistili sa žiadne makroskopické ani mikroskopické histologické zmeny súvisiace s podávaním klaritromycínu. Dávkovanie 150 mg/kg/deň spôsobilo miernu toxicitu u potkanov a bez účinku bola dávka 50 mg/kg/deň.

Trojtyždňovým psom rasy beagle sa perorálne podávalo počas štyroch týždňov 0, 30, 100 alebo 300 mg/kg klaritromycínu denne. Potom nasledovalo štvortýždňové regeneračné obdobie. Neuhynulo žiadne zviera a nepozorovali sa žiadne zmeny celkového stavu zvierat. Pitva neodhalila žiadne anomálie. Pri histologickom skúmaní svetelným mikroskopom sa pozorovali v skupine, ktorej sa podávala dávka 300 mg/kg, tukové usadeniny centrilobulárnych hepatocytov a bunková infiltrácia portálnej oblasti a pri skúmaní elektrónovým mikroskopom sa zaznamenalo zvýšenie množstva hepatocelulárnych tukových kvapiek. Za toxickú dávku u juvenilných psov rasy beagle sa považovala dávka väčšia ako 300 mg/kg a za dávku bez účinku 100 mg/kg.

Fertilita, reprodukcia a teratogenita

Štúdie fertility a reprodukcie preukázali, že denné dávky 150 až 160 mg/kg/deň, podávané samcom a samiciam potkanov, nemali nežiaduce účinky na pohlavný cyklus, plodnosť, pôrod a počet a životoschopnosť potomstva. Teratogenita klaritromycínu sa nepreukázala v dvoch štúdiách teratogenity na potkanoch Wistar (perorálne podanie) a Sprague-Dawley (perorálne a intravenózne podanie), jednej štúdii na novozélandských bielych králikoch a jednej štúdii na opiciach cynomolgus. Len v jednej ďalšej štúdii, vykonanej na potkanoch Sprague-Dawley s podobnými dávkami a za približne rovnakých podmienok, sa zaznamenala veľmi nízka, štatisticky nevýznamná incidencia (približne 6 %) anomálií kardiovaskulárneho systému. Tieto anomálie boli pravdepodobne spôsobené spontánnou expresiou genetických zmien vo vnútri kolónie. V dvoch štúdiách na myšiach sa tiež s rôznou incidenciou objavil rázštep podnebia (3 až 30 %) po dávkach 70-krát vyšších ako je horná hranica obvyklej dennej klinickej dávky u človeka (500 mg 2-krát denne), avšak nie po 35-násobku maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí, čo poukazuje na toxicitu pre matku a plod, ale nie na teratogenitu.

Klaritromycín vyvoláva stratu embryí u opíc, ak sa podáva približne desaťnásobok hornej hranice zvyčajnej dennej dávky u ľudí (500 mg 2-krát denne), počínajúc dvadsiatym dňom gestácie. Tento účinok sa pripisuje toxickému vplyvu liečiva na matku pri veľmi vysokých dávkach. V ďalšej štúdii na gravidných opiciach sa pri dávkovaní 2,5- až 5-krát vyššom, ako je maximálna predpokladaná denná dávka, neobjavilo žiadne zvláštne riziko pre embryo.

Hlavný test letality na myšiach, ktorým sa podávala dávka 1 000 mg/kg/deň (čo je približne 70-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí 500 mg 2-krát denne), bol jednoznačne negatívny, pokiaľ ide o akúkoľvek mutagénny účinok. V štúdii Segment I na potkanoch, ktoré dostávali 80 dní dávku do 500 mg/kg/deň (približne 35-násobok maximálnej dennej klinickej dávky u ľudí), sa nepreukázala funkčná porucha fertility samcov pri dlhodobej expozícii takýmto veľmi vysokým dávkam klaritromycínu.

Mutagenita

Štúdie na posúdenie mutagénneho potenciálu klaritromycínu sa vykonali na neaktivovaných a aktivovaných pečenejých potkaních mikrozómoch (Amesov test). Výsledky týchto štúdií nepreukázali žiadny mutagénny potenciál klaritromycínu pri koncentráciách 25 µg a menej na Petriho miskú. Pri koncentrácii 50 µg na Petriho miskú bol klaritromycín toxický pre všetky testované kmene.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Zložky granúl a obalová vrstva
karbomér 974 P (carbopol)
povidón
hypromelóza ftalát
ricínový olej

Ďalšie zložky

sacharóza
xantánová guma
oxid kremičitý
sorbát draselný
kyselina citrónová
maltodextrín
oxid titaničitý
ovocná aróma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

Po nariadení: 14 dní, ak sa uchováva pri teplote 15 °C – 30 °C. Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s odmernou lyžicou alebo dvojdielnou striekačkou.

Veľkosť balenia:

granulát na prípravu perorálnej suspenzie 60 ml
granulát na prípravu perorálnej suspenzie 100 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Príprava suspenzie:

Granulát na perorálnu suspenziu sa doplní vodou po vyznačenú rysku a dôkladne sa pretrepe, až kým sa rozpustia všetky častice granulátu. Je potrebné vyhnúť sa prudkému a/alebo zdĺhavému

pretrepávaníu. Ak je potrebné, znova sa doplní voda a pretrepe sa, aby nariadená suspenzia dosahovala objem vyznačený ryskou. Pred každým použitím je potrebné suspenziu opätovne pretrepať.

KLACID 125 mg/5 ml

Veľkosť balenia 60 ml: do fľaše s granulátom na perorálnu suspenziu sa pridá 31 ml vody a dôkladne sa pretrepe, až kým sa rozpustia všetky častice granulátu.

Veľkosť balenia 100 ml: do fľaše s granulátom na perorálnu suspenziu sa pridá 52 ml vody a dôkladne sa pretrepe, až kým sa rozpustia všetky častice granulátu.

Koncentrácia klaritromycínu v pripravenej suspenzii je 125 mg/5 ml.

KLACID 250 mg/5 ml

Veľkosť balenia 60 ml: do fľaše s granulátom na perorálnu suspenziu sa pridá 31 ml vody a dôkladne sa pretrepe, až kým sa rozpustia všetky častice granulátu.

Veľkosť balenia 100 ml: do fľaše s granulátom na perorálnu suspenziu sa pridá 51 ml vody a dôkladne sa pretrepe, až kým sa rozpustia všetky častice granulátu.

Koncentrácia klaritromycínu v pripravenej suspenzii je 250 mg/5 ml.

Podávanie

Na dávkovanie a podávanie sa má použiť odmerná lyžica alebo dvojdielna dávkovacia striekačka, ktoré sa dodávajú spolu s liekom.

Návod na použitie dávkovacej striekačky:

1. Zatlačte striekačku pevne do hrdla fľašky.
2. Obsah fľašky dôkladne pretrepte.
3. Otočte fľašku hore dnom a vytáhovaním piestu naplňte striekačku predpísaným množstvom suspenzie, podľa označenia na striekačke.
4. Otočte fľašku dole dnom a vyberte dávkovaciu striekačku z hrdla fľašky.
5. Otvor dávkovacej striekačky vložte do úst dieťaťa a jemným tlakom na piest vytlačte suspenziu do úst dieťaťa.

Po použití fľašku dobre uzavrite. Dávkovaciu striekačku umyte teplou vodou a nechajte vyschnúť.

Uchovávanie

Suspenziu po nariadení uchovávať pri teplote 15 °C až 30 °C. Neuchovávať v chladničke a mrazničke.

Čas použiteľnosti pripravenej suspenzie je 14 dní.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

KLACID 125 mg/5 ml: 15/0283/97-S

KLACID 250 mg/5 ml: 15/0179/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

KLACID 125 mg/5 ml

Dátum prvej registrácie: 27. mája 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. novembra 2006

KLACID 250 mg/5 ml

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024