

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fromilid 125 mg/5 ml granule pro perorální suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pět ml suspenze (1 stříkačka) obsahuje clarithromycinum 125 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sacharosa (1,65 g/1 stříkačka).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.

Drobné, nesteromické, bílé až téměř bílé granule banánové vůně.

Rekonstituovaná suspenze je homogenní, žlutobílá, s banánovou vůní.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými mikroorganismy. Mezi jeho hlavní indikace patří:

- infekce horních cest dýchacích (např. streptokoková faryngitida)
- infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1)
- akutní otitis media
- infekce kůže a měkkých tkání (např. folikulitida, celulitida, erysipel) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1)
- diseminované nebo lokalizované mykobakteriální infekce vyvolané *Mycobacterium avium* nebo *Mycobacterium intracellulare*. Lokalizované infekce vyvolané *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* nebo *Mycobacterium kansasii*.

Přípravek Fromilid 125 mg/5 ml granule pro perorální suspenzi je určen pro děti od 6 měsíců do 12 let.

Je nutné dbát oficiálně vydaných doporučení ohledně správného užívání antibiotik.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Pediatrická populace*

Doporučená dávka klarithromycinu pro kojence a děti od 6 měsíců do 12 let je 7,5 mg/kg dvakrát denně s maximem až 500 mg dvakrát denně kromě mykobakteriálních infekcí. Doba trvání léčby je obvykle 5 až 10 dní v závislosti na druhu patogenního agens a závažnosti choroby. Připravená suspenze může být podávána nezávisle na jídle a společně s mlékem.

Dávkování u dětí se řídí podle tělesné hmotnosti (viz tabulka). Dětem s tělesnou hmotností pod 8 kg se dávka určí na základě hmotnosti (přibližně 7,5 mg/kg dvakrát denně).

| Tělesná hmotnost dítěte (kg) | Dávka v ml (stříkačka)         | Odpovídá dávce klarithromycinu (mg) |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 8 - 11                       | 2,5 ml (1/2) dvakrát denně     | 62,5                                |
| 12 - 19                      | 5 ml (1) dvakrát denně         | 125                                 |
| 20 - 29                      | 7,5 ml (1 a 1/2) dvakrát denně | 187,5                               |
| 30 - 40                      | 10 ml (2) dvakrát denně        | 250                                 |

#### Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U dětí s clearance kreatininu pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je nutno dávku klarithromycinu snížit na polovinu standardní dávky. Lék se u těchto pacientů nemá podávat déle než 14 dní.

#### Dávkování u pacientů s mykobakteriálními infekcemi

Doporučená počáteční dávka klarithromycinu u dětí s lokalizovanou nebo diseminovanou mykobakteriální infekcí (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) je 7,5 až 15 mg/kg 2x denně. Maximální dávka nemá přesáhnout 500 mg 2x denně.

Léčbou klarithromycinem je nutno pokračovat tak dlouho, dokud se neprojeví klinický účinek léčby. Výhodná je i kombinace s jinými antimykobakteriálními léčivými přípravky.

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

Pro děti mladší 6 měsíců není k dispozici dostatek klinických zkušeností (viz také bod 5.3. *Klinické zkušenosti u pacientů s jinou než mykobakteriální infekcí*).

#### Způsob podání

Pro odměření dávky suspenze se použije přiložená stříkačka. Po užití suspenze se doporučuje vypít trochu tekutiny. Suspenze obsahuje drobné granule, které se nemají kvůli hořké chuti žvýkat. Po každém použití se má stříkačka vymýt vodou.

Návod na přípravu roztoku léčivého přípravku před použitím viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Souběžné užívání klarithromycinu a následujících léků: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid 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, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě.

Perorálně podávaný midazolam 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 v anamnéze (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 (viz body 4.4 a 4.5)

#### **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 klarithromycinem a ostatními makrolidy, také linkomycinem a klindamycinem.

Opatrnosti je zapotřebí s ohledem na souběžné podávání klarithromycinu a triazolobenzodiazepinů, jako je triazolam a intravenózně nebo perorálně podávaný midazolam. Perorálně podávaný midazolam je kontraindikován (viz bod 4.5).

Je třeba opatrnosti s ohledem na souběžné užívání klarithromycinu s ototoxickými léky, zejména aminoglykosidy. Monitorování vestibulární a sluchové funkce má být prováděno během léčby a po ní.

##### 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 průjemová 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 přepokládá, že makrolidy hrají roli pouze u některých infekcí měkkých tkání, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acné 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).

#### 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. Pacienti 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/insulin

Souběžné užití klarithromycinu a perorálních hypoglykemik (jako jsou deriváty sulfonylurey) a/nebo insulinu 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 např. klarithromycin, pro léčbu infekce *H. pylori*, může selektovat organismy rezistentní na léky.

#### **Fromilid obsahuje sacharosu. 5 ml suspenze obsahuje 1,65 g sacharosu.**

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **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, pimoqid 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 pimoqid 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 zaznamenána 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). Pacienti 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 plasmatické 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 akcelarovat metabolismus klarithromycinu, a tím snižovat plasmatické hladiny klarithromycinu, zatímco zvyšují hladiny 14-OH-klarithromycinu, tedy metabolitu, který je také mikrobiologicky 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

Etravirin 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 poškozením 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, pimoqid 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 antikoagulantia (například warfarin, rivaroxaban, apixaban viz bod 4.4), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), pimoqid, 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 arytmií 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<sub>c</sub> 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/insulin*

Při souběžném užívání s některými hypoglykemiky, jako jsou nateglinid a repaglinid, může být zapojena inhibice enzymu CYP3A klarithromycinem a může způsobit hypoglykémii. 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<sub>max</sub> o 30 %, AUC<sub>0-24</sub> o 89 % a t<sub>1/2</sub> 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, tadalafillem 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 vyhybat. 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 itraconazol jsou substráty a inhibitory CYP3A vedoucí k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plazmatické hladiny itraconazolu, zatímco itraconazol může zvyšovat plazmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti užívající itraconazol 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 dosud 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 závratí 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 patří 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 klinických 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 ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )
- vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )
- velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
- 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.

|                                     | <b>Časté</b> | <b>Méně časté</b>                                                                            | <b>Není známo*</b>                   |
|-------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Infekce a infestace                 |              | Kandidóza, gastroenteritida <sup>1</sup> , infekce <sup>2</sup> , vaginální infekce          | Pseudomembranózní kolitida, erysipel |
| Poruchy krve a lymfatického systému |              | Leukopenie, neutropenie <sup>3</sup> , trombocytemie <sup>2</sup> , eozinofilie <sup>3</sup> | Agranulocytóza, trombocytopenie      |
| Poruchy imunitního systému          |              | Hypersenzitivita                                                                             | Anafylaktická reakce, angioedém      |

|                                                      |                                                                  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy metabolismu a výživy                         |                                                                  | Anorexie, snížená chuť k jídlu                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Psychiatrické poruchy                                | Insomnie                                                         | Úzkost, nervozita <sup>2</sup>                                                                                                                                                 | Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, dezorientace, halucinace, abnormální sny                                                                                                                                                        |
| Poruchy nervového systému                            | Dysgeuzie, bolest hlavy                                          | Závrať, somnolence <sup>5</sup> , tremor                                                                                                                                       | Konvulze, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie                                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy ucha a labyrintu                             |                                                                  | Vertigo, poruchy sluchu, tinitus                                                                                                                                               | Ztráta sluchu                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Srdeční poruchy                                      |                                                                  | Elektrokardiogram s prodloužením QT <sup>6</sup> , palpitace                                                                                                                   | Torsades de pointes <sup>6</sup> , komorová tachykardie <sup>6</sup> , ventrikulární fibrilace <sup>6</sup>                                                                                                                                                     |
| Cévní poruchy                                        |                                                                  |                                                                                                                                                                                | Krvácení <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                                                                  | Epistaxe <sup>1</sup>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinální poruchy                           | Průjem <sup>8</sup> , zvracení, dyspepsie, nauzea, bolest břicha | Gastroezofageální reflux <sup>1</sup> , gastritida, proktalgie <sup>1</sup> , stomatitida, glositida, distenze břicha <sup>3</sup> , zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence | Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy jater a žlučových cest                       | Abnormální jaterní testy                                         | Cholestáza <sup>3</sup> , hepatitida <sup>3</sup> , zvýšení ALT, zvýšení AST                                                                                                   | Jaterní selhání <sup>9</sup> , hepatocelulární žloutenka                                                                                                                                                                                                        |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Vyrážka, hyperhidróza                                            | Pruritus, urtikarie, makulopapulární exantém <sup>2</sup>                                                                                                                      | Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)), Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>4</sup> , toxická epidermální nekrolýza <sup>4</sup> , poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akné |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                                                                  | Svalové spasmy <sup>2</sup> , myalgie <sup>1</sup>                                                                                                                             | Rhabdomyolýza <sup>1,10</sup> , myopatie                                                                                                                                                                                                                        |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                                                                  |                                                                                                                                                                                | Renální selhání, intersticiální nefritida                                                                                                                                                                                                                       |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |                                                                  | Malátnost <sup>3</sup> , pyrexie <sup>2</sup> , astenie, bolest na hrudi <sup>3</sup> , zimnice <sup>3</sup> , únava <sup>3</sup>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Vyšetření                                            |                                                                  | Zvýšení krevní alkalické                                                                                                                                                       | Zvýšení INR <sup>7</sup> ,                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |  |                                                             |                                                                  |
|--|--|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|  |  | fosfatázy <sup>3</sup> , zvýšení krevní laktátdehydrogenázy | prodloužení protrombinového času <sup>7</sup> , 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.

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky hlášeny pouze pro tablety s prodlouženým uvolňováním

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky hlášeny pouze pro granule pro perorální suspenzi

<sup>3</sup> Nežádoucí účinky hlášeny pouze pro tablety s okamžitým uvolňováním

<sup>4, 6, 8, 9</sup> Viz bod a)

<sup>5, 7, 10</sup> 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 průjemové 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 ve formě perorální suspenze 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 hlášeny 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 dyspnoe,

insomnií 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.

#### *Dětsí pacienti s postižením imunity*

U pacientů s AIDS a u jiných imunokompromitovaných pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni vysokými dávkami klarithromycinu z důvodu mykobakteriální infekce, je často obtížné odlišit nežádoucí účinky, které možná souvisejí s podáváním klarithromycinu, od základních známek onemocnění HIV nebo souběžně probíhajícího onemocnění.

Suspenzí klarithromycinu byl léčen jen velmi malý počet dětských pacientů s AIDS, kteří měli mykobakteriální infekci. K nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům, po vyloučení těch účinků, které souvisely se stavem pacienta, patřily: tinitus, hluchota, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka s purpurou, pankreatitida a zvýšení hladin amyláz. Zhodnocení laboratorních nálezů u těchto pacientů bylo prováděno jen při zjištění výrazných abnormalit, tj. extrémně vysokých nebo nízkých hladinách.

Na základě těchto kritérií byl u jednoho dětského pacienta léčeného dávkou klarithromycinu nižší než 15 mg/kg/den zjištěn extrémně vysoký celkový bilirubin. Z pacientů léčených klarithromycinem v dávce od 15 do 25 mg/kg/den byly pouze u jednoho pacienta zjištěny výrazně abnormální hodnoty ALT, urey a výrazné snížení počtu krevních destiček. U žádného z pacientů, kteří dostávali nejvyšší dávky klarithromycinu ( $\leq 25$  mg/kg/den), nebyly zjištěny významné změny v těchto laboratorních nálezech.

#### 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<sub>3</sub>O na 6 pozici laktonového kruhu erythromycinu. Přesně vzato je klarithromycin 6-O- metyl erythromycin A.

### **Mikrobiologie**

Antibakteriální účinek klarithromycinu je zprostředkován vazbou na ribozomální 50S podjednotky citlivých bakterií a inhibuje jejich proteosyntézu. Studie prokázaly, že klarithromycin má také mukolytický efekt.

Klarithromycin vykazuje mimořádnou účinnost *in vitro* jak proti standardním kmenům bakterií, tak proti klinickým izolátům. Je vysoce účinný proti širokému spektru aerobních a anaerobních grampozitivních i gramnegativních mikroorganismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně o jedno log<sub>2</sub> ředění účinnější než MIC erythromycinu.

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

Bylo prokázáno, že klarithromycin je účinný vůči většině kmenů níže uvedených mikroorganismů jak *in vitro*, tak při léčbě klinických infekcí popsanych v bodě 4.1.

### 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<sub>2</sub> ředění účinnější než MIC erythromycinu.

**Tabulka 1** Bakterie citlivé na klarithromycin

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

|                                    |
|------------------------------------|
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>      |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>        |
| <i>Campylobacter jejuni</i>        |
| <i>Mycobacterium avium complex</i> |
| <i>Treponema pallidum</i>          |
| <i>Mycobacterium chelonae</i>      |
| <i>Mycobacterium kansasii</i>      |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i>     |
| <i>Mycobacterium leprae</i>        |

Produkce  $\beta$ -laktamázy by neměla mít vliv na aktivitu klarithromycinu.

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

### **Helicobacter**

*Helicobacter pylori*

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

**Klinický význam** následujících údajů získaných *in vitro* není znám. Účinnost klarithromycinu byla prokázána *in vitro* proti většině kmenů níže uvedených mikroorganismů; bezpečnost a účinnost klarithromycinu v léčbě klinických infekcí způsobených těmito mikroorganismy však doposud nebyla stanovena v adekvátních a dobře kontrolovaných klinických studiích.

### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Streptococcus agalactiae*, streptokoky (skupiny C, F, G), *Streptococcus viridans*

### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*

### **Anaerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*

### **Anaerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Bacteroides melaninogenicus*

### **Spirochety**

*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*

### **Kampylobakter**

*Campylobacter jejuni*

Hlavním metabolitem klarithromycinu u lidí a dalších primátů je mikrobiologicky aktivní metabolit, 14(R)-hydroxy-klarithromycin (14-OH-klarithromycin). Tento metabolit je stejně účinný, nebo 1-2krát méně účinný, než mateřská látka proti většině mikroorganismů - kromě *H. influenzae*, proti němuž je dvakrát účinnější. *In vitro* a *in vivo* se účinek mateřské látky a 14-OH-metabolitu proti *H. influenzae* buď sčítá, nebo je synergický, v závislosti na bakteriálním kmeni.

U několika modelových experimentálních infekcí u zvířat bylo zjištěno, že klarithromycin je 2-10krát účinnější než erythromycin. Ukázalo se například, že je účinnější než erythromycin při léčbě systémových infekcí u myší, subkutánního abscesu u myší a infekcí dýchacích cest u myší vyvolaných *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* a *H. influenzae*. U morčat s legionelovou infekcí byl tento účinek výraznější; intraperitoneálně aplikovaná dávka 1,6 mg/kg/den klarithromycinu byla účinnější než erythromycin v dávce 50 mg/kg/den.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Počáteční údaje o farmakokinetice byly získány na základě studií prováděných s tabletovou formou klarithromycinu. Tyto studie ukázaly, že klarithromycin se snadno a rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, přičemž absolutní biologická dostupnost 250mg tablety klarithromycinu dosahuje hodnoty přibližně 50 %. Jak nástup absorpce, tak tvorba antibakteriálně aktivního 14-OH metabolitu klarithromycinu byly jen mírně oddáleny jídlem. Rozsah biologické dostupnosti klarithromycinu však nebyl ovlivněn jeho podáním po jídle.

### Distribuce, biotransformace a eliminace

#### *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.

#### *Normální jedinci*

Biologická dostupnost a farmakokinetika suspenze klarithromycinu byla zkoumána u dospělých jedinců a dětských pacientů. Ve studii s jednorázovým podáním suspenze dospělým jedincům byla ve srovnání s tabletovou formou celková biologická dostupnost klarithromycinové suspenze stejná nebo o něco vyšší (při stejném dávkování 250 mg). Stejně jako u tablet vede souběžné podání suspenze s jídlem k mírnému oddálení nástupu absorpce, což ale neovlivní biologickou dostupnost klarithromycinu. Při srovnání suspenze a tablet byly hodnoty  $C_{max}$ , AUC a  $T_{1/2}$  po podání suspenze spolu s jídlem 0,95 µg/ml, 6,5 µg hod/ml a 3,7 hod. a po podání tablet 250 mg nalačno 1,1 µg/ml, 6,3 µg hod/ml a 3,3 hod.

Výsledky studií ukazují, že při opakovaném podání klarithromycinové suspenze dospělým jedincům v dávce 250 mg každých 12 hodin bylo dosaženo téměř ustálených hladin po páté dávce. Farmakokinetické ukazatele po páté dávce klarithromycinu suspenze byly následující:  $C_{max}$  1,98 µg/ml, AUC 11,5 µg hod/ml,  $T_{max}$  2,8 hod. a  $T_{1/2}$  3,2 hod. pro klarithromycin a odpovídající hodnoty pro 14-OH-klarithromycin byly 0,67; 5,33; 2,9 a 4,9.

Po perorálním podání klarithromycinu zdravým jedincům nalačno byl dosažen vrchol plasmatických hladin za dvě hodiny. Při dávkování 250 mg 2krát denně po 12 hodinách bylo dosaženo vrcholu ustálené sérové koncentrace klarithromycinu během 2 až 3 dnů v hodnotách přibližně 1 µg/ml. Odpovídající vrchol plasmatických hladin po podání dávky 500 mg po 12 hodinách byly 2 až 3 µg/ml.

Při dávkování 250 mg tablet po 12 hod. byl eliminační poločas 3 až 4 hod., při dávkování 500 mg po 12 hod. stoupl poločas na 5 až 7 hod. Hlavní metabolit 14-OH-klarithromycin dosáhl při dávkování 250 mg klarithromycinu po 12 hod. vrchol ustálené koncentrace v hodnotě 0,6 µg/ml s poločasem 5 až 6 hod. Při dávkování 500 mg po 12 hod. byl vrchol ustálené koncentrace o něco vyšší (do 1 µg/ml) a eliminační poločas okolo 7 hodin. U obou dávek bylo dosaženo ustálené koncentrace během 2 až 3 dnů. Při perorálním dávkování klarithromycinu 250 mg po 12 hod. je přibližně 20% vyloučeno močí v nezměněné formě. Při dávkování 500 mg po 12 hod. je vyloučeno močí přibližně 30% nezměněné výchozí látky. Renální clearance klarithromycinu je však relativně nezávislá na velikosti dávky a blíží se normálním hodnotám glomerulární filtrace. Hlavní metabolit zjištěný v moči je 14-OH-klarithromycin, který činí dalších 10 až 15 % při dávkování buď 250 mg nebo 500 mg podávaných po 12 hodinách.

#### *Pacienti*

Klarithromycin a jeho 14-OH metabolit se snadno distribuuje do tělesných tkání a tekutin. 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           |

U dětských pacientů léčených perorálně vykazoval klarithromycin dobrou biologickou dostupnost i farmakokinetické parametry, které odpovídaly předcházejícím výsledkům u dospělých osob užívajících suspenzi klarithromycinu. Výsledky ukazují u dětí na rychlou a rozsáhlou absorpci a kromě nepatrného zpoždění nástupu absorpce se zdá, že jídlo neovlivňuje významně biologickou dostupnost a farmakokinetické parametry klarithromycinu. Ustálený stav farmakokinetických parametrů dosažený po 9. dávce pátý den léčby byl pro klarithromycin následující:  $C_{\max}$  4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg hod/ml a  $T_{\max}$  2,8 hod; odpovídající hodnoty pro 14-OH metabolit byly: 1,64 µg/ml, 6,69 µg hod/ml a 2,7 hod. Eliminační poločas byl odhadován přibližně na 2,2 hod pro výchozí látku a 4,3 hod. pro její metabolit. Výsledky jiné studie poskytují informaci o penetraci klarithromycinu do středoušní tekutiny u pacientů s otitis media. Asi za 2,5 hod. po podání 5. dávky (při dávkování 7,5 mg/kg dvakrát denně) byla průměrná koncentrace klarithromycinu ve středoušní tekutině 2,53 µg/g a 14-OH metabolitu 1,27 µg/g. Koncentrace výchozí látky i jejího metabolitu byla obecně 2x vyšší než odpovídající koncentrace v séru.

#### *Porucha funkce jater*

Mezi ustálenými plazmatickými hladinami klarithromycinu u osob s poruchou funkce jater a normálních jedinců nebyly pozorovány významné rozdíly. Naproti tomu koncentrace 14-OH metabolitu byly u osob s poruchou jaterní funkce nižší. Snížení tvorby 14-OH metabolitu bylo částečně způsobeno zvýšením renální clearance klarithromycinu u osob s jaterní poruchou ve srovnání se zdravými jedinci.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika klarithromycinu byla také změněna u osob s poruchou funkce ledvin, které dostávaly opakované perorální dávky 500 mg klarithromycinu. Plazmatické hladiny, poločas, hodnoty  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  klarithromycinu i 14-OH-metabolitu byly vyšší a AUC byla větší u osob s renální poruchou ve srovnání s normálními jedinci. 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*

Byla provedena srovnávací studie, ve které byl hodnocen a porovnáván farmakokinetický profil opakovaných perorálních 500 mg dávek klarithromycinu s okamžitým uvolňováním u starších zdravých mužů a žen a u zdravých mladých dospělých mužů a žen. Ve skupině starších osob byly cirkulující plazmatické hladiny vyšší a eliminace pomalejší, než tomu bylo u skupiny mladších osob, a to jak u výchozí látky, tak i u jejího 14-OH metabolitu. Nebyl však zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami při korelaci renální clearance s clearancí kreatininu. Na základě těchto výsledků lze odvodit závěr, že chování klarithromycinu je ovlivněno funkcí ledvin a ne věkem jako takovým.

#### *Pacienti s mykobakteriálními infekcemi*

Plazmatické koncentrace klarithromycinu a jeho 14-OH metabolitu v ustáleném stavu, zjišťované po podávání klarithromycinu pacientům s infekcí HIV (tablety dospělým a granulární suspenze dětem) byly podobné hodnotám pozorovaným u zdravých osob. Při vyšších dávkách, které si může vyžádat léčba mykobakteriálních infekcí, mohou být však hodnoty klarithromycinu mnohem vyšší než koncentrace pozorované při obvyklých dávkách.

U dětí s infekcí HIV, které dostávaly klarithromycin v dávce 15-30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách, se hodnoty  $C_{\max}$  klarithromycinu v rovnovážném stavu pohybovaly v rozmezí 8-20 µg/ml. Avšak hodnoty  $C_{\max}$  vysoké až 23 µg/ml byly zjišťovány u dětských pacientů infikovaných HIV, kteří dostávali dávky klarithromycinové suspenze 30 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách. Při těchto vyšších dávkách se eliminační poločasy, ve srovnání s eliminačními poločasy u zdravých osob s normálními dávkami, zdály být prodloužené. Vyšší plazmatické koncentrace a delší eliminační poločasy zjišťované při těchto dávkách jsou ve shodě se známou nelineární farmakokinetikou klarithromycinu.

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

#### *Studie akutní a subchronické perorální toxicity*

Hodnoty akutní perorální  $LD_{50}$  pro suspenzi klarithromycinu podávanou třídním myším, byly 1 290 mg/kg u samců a 1 230 mg/kg u samic. Hodnoty  $LD_{50}$  u třídních potkanů byly u samců 1 330 mg/kg a u samic 1 270 mg/kg. Pro srovnání,  $LD_{50}$  perorálně podaného klarithromycinu je asi

2 700 mg/kg u dospělých myší a asi 3 000 mg/kg u dospělých potkanů. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky u ostatních antibiotik penicilinové skupiny, cefalosporinové skupiny a makrolidové skupiny, kdy LD<sub>50</sub> je obecně nižší u mláďat než u dospělých zvířat.

U myší i potkanů byla několik dní po podání léku snížena tělesná hmotnost nebo potlačen její růst a bylo potlačeno savé chování a spontánní pohyby. Pitva uhynulých zvířat prokázala tmavě červené plíce u myší a asi u 25 % potkanů. U potkanů léčených klarithromycinem suspenze v dávce 2 197 mg/kg nebo vyšší byla rovněž pozorovaná červenohnědá látka ve střevech, pravděpodobně po krvácení. Úhyn těchto zvířat byl zřejmě způsoben zeslábnutím na podkladě potlačeného savého chování nebo krvácení do střev.

Potkanům před odstavením (věk 5 dní) byl podáván klarithromycin suspenze po dobu 2 týdnů v dávkách 0, 15, 55 a 200 mg/kg/den. U zvířat ze skupiny s dávkou 200 mg/kg/den bylo zjištěno snížené přibývání na váze, snížení průměrné hodnoty hemoglobinu a hematokritu a zvýšená průměrná hmotnost ledvin v porovnání se zvířaty v kontrolní skupině. V souvislosti s léčbou byla u zvířat v této léčebné skupině rovněž zjištěna minimální až mírná multifokální vakuolární degenerace epitelu intrahepatálních žlučovodů a zvýšený výskyt nefritických lézí. Dávka s „netoxickým účinkem“ v této studii byla 55 mg/kg/den.

Studie perorální toxicity byla provedena u nezralých potkanů, kterým byla podávána suspenze klarithromycinu po dobu 6 týdnů v denních dávkách 0, 15, 30 a 150 mg/kg/den. Žádné zvíře neuhynulo a jediným pozorovaným klinickým příznakem byla nadměrná salivace u některých zvířat při nejvyšší dávce, a to za jednu až dvě hodiny po jejím podání v posledních třech týdnech léčby. Potkani, kterým byla podávána dávka 150 mg/kg, měla nižší tělesnou hmotnost v prvních třech týdnech a v porovnání s kontrolami byl u nich zjištěn pokles průměrných hladin albuminu a zvýšená průměrná hmotnost jater.

Nebyly zjištěny žádné hrubé ani mikroskopické histopatologické změny související s léčbou. Dávka 150 mg/kg/den vyvolala mírnou toxicitu u léčených potkanů a za dávku „bez účinku“ se považovala dávka 50 mg/kg/den.

Mláďata psů bíglů ve stáří 3 týdnů byla léčena 4 týdny perorálně denními dávkami 0, 30, 100 nebo 300 mg/kg klarithromycinu, po kterých následovalo čtyřtýdenní období zotavení. Žádné zvíře neuhynulo a nebyly pozorovány žádné změny celkového stavu zvířat. Pitva nezjistila žádné abnormality. Při histologickém vyšetření byla při světelné mikroskopii pozorována tuková depozita v centrilobulárních hepatocytech a buněčná infiltrace portálních oblastí. Při elektronové mikroskopii byl pozorován vzestup tukových kapének v hepatocytech ve skupině s dávkou 300 mg/kg. U štěňat psů bíglů byla za toxickou dávku považována dávka vyšší než 300 mg/kg a za „dávku bez účinku“ byla zvolena dávka 100 mg/kg.

#### *Fertilita, reprodukce a teratogenita*

Studie fertility a reprodukce prokázaly, že denní dávky 150 – 160 mg/kg/den podávané samcům a samicím potkanů nezpůsobily žádné nežádoucí účinky na cyklus říje, fertilitu, vrh, počet a životaschopnost potomků. Ve dvou studiích teratogenity u potkanů kmene Wistar (p.o.) a Sprague-Dawley (p.o. a i.v.), v jedné studii u novozélandských bílých králíků a u opic (makak jávský) nebyly prokázány žádné teratogenní účinky klarithromycinu. Pouze v jedné další studii na potkanech rodu Sprague-Dawley při podobném dávkování a podmínkách pokusů se se statisticky nevýznamnou četností (přibližně 6%) vyskytly kardiovaskulární anomálie. Tyto anomálie byly zřejmě projevem spontánní exprese genetických změn v kolonii. Ve dvou studiích u myší se rovněž prokázala proměnlivá incidence rozštěpu patra (3 – 30 %) po dávkách 70x vyšších, než je horní rozmezí obvyklé klinické dávky u lidí (500 mg 2x denně), rozštěpy se však nevyskytovaly u dávek 35x vyšších, než je maximální denní klinická dávka u lidí, což ukazuje na maternální a fetální toxicitu, nikoliv však na teratogenitu.

Bylo prokázáno, že klarithromycin vyvolává u opic ztrátu plodů, pokud byl podáván v dávce přibližně 10x vyšší, než je horní rozmezí obvyklé klinické dávky u lidí (500 mg dvakrát denně). Tato ztráta začala již od 20. dne gestace. Tento efekt se přičítá maternální toxicitě léku při velmi vysokých dávkách. Další studie u březích opic při podávání dávek přibližně 2,5 – 5x vyšších, než je maximální přípustná denní dávka 500 mg dvakrát denně, nevedly k mimořádnému riziku pro zarodek.

Dominantní letální test u myši, kterým byl podáván klarithromycin v dávce 1000 mg/kg/den (přibližně 70x více, než je maximální klinická denní dávka u lidí 500 mg dvakrát denně), byl jednoznačně negativní pro jakoukoliv mutagenní aktivitu a ve studii segmentu I u potkanů léčených dávkou až 500 mg/kg/den (přibližně 35x více, než je maximální klinická denní dávka u lidí) po dobu 80 dní nebyl zjištěn žádný důkaz funkčního zhoršení samčí fertility dané dlouhodobým vystavením těmto velmi vysokým dávkám klarithromycinu.

#### *Mutagenita*

Byly provedeny studie k vyhodnocení mutagenního potenciálu klarithromycinu, a to s použitím neaktivovaných a aktivovaných testovacích systémů jaterních mikrozomů potkanů (Amesův test). Výsledky těchto studií nepodaly žádný důkaz mutagenního potenciálu při koncentraci léku 25 µg/Petriho misku nebo nižších. Při koncentraci 50 µg byl lék toxický u všech testovaných kmenů.

#### *Klinické zkušenosti u pacientů s jinou než mykobakteriální infekcí*

V klinických studiích bylo prokázáno, že klarithromycin je při dávkování 7,5 mg/kg dvakrát denně bezpečný a účinný při léčbě dětských pacientů trpících infekcemi, vyžadujícími perorální antibiotickou léčbu. Ve studiích bylo zahrnuto 1200 dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let s diagnózou otitis media, faryngitis, kožní infekce a infekce dolních dýchacích cest.

V těchto studiích klarithromycin v dávce 7,5 mg/kg dvakrát denně vykazoval srovnatelnou klinickou i bakteriologickou účinnost s penicilinem V, amoxicilinem, amoxicilin/klavulanátem, erytromycin etylsukcinátem, cefaklorem a cefadroxiem.

#### *Klinické zkušenosti u pacientů s mykobakteriálními infekcemi*

Výsledky klinické studie u dětských pacientů (někteří byli HIV pozitivní) s mykobakteriálními infekcemi ukazují, že léčba samotným klarithromycinem nebo v kombinaci se zidovudinem nebo dideoxyinosinem je účinná a bezpečná. Suspenze klarithromycinu byla podávána 2x denně v dávkách 7,5, 15 a 30 mg/kg.

Při podávání klarithromycinu společně s antiretrovirálními léčivými látkami byly prokázány některé statisticky významné změny ve farmakokinetických ukazatelích. Tyto změny však byly malé a pravděpodobně bez klinického významu. Klarithromycin byl v dávce do 30 mg/kg dobře tolerován.

Klarithromycin byl účinný také v léčbě diseminovaných infekcí vyvolaných *M. avium komplex* u dětí s AIDS a u některých pacientů bylo možno prokázat účinnost léčby i déle než po roce.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

karbomer 974 P  
povidon  
ftalát hypromelosy  
mastek  
panenský ricinový olej  
xanthanová klovatina  
banánové aroma  
kyselina citronová  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
oxid titaničitý (E 171)  
sacharosa  
kalium-sorbát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Suspenze je po naředění použitelná 14 dnů, pokud se uchovává při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z jantarově zbarveného skla třídy III s pojistným HDPE uzávěrem, plastová perorální odměrná 5ml stříkačka dělená jednak po mililitrech, jednak po čtvrtině dávky, krabička.

Velikost balení: 1 x 25 g granulí pro perorální suspenzi.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Granule se rozpustí v 42 ml čisté, převařené a zchlazené vody.

Lahvička se protřepe tak, aby se granule uvolnily. Do lahvičky se přidá zhruba čtvrtina objemu vody a řádně se protřepe, až se granule rozpustí. Přidá se zbytek vody a dobře protřepe.

Hladina suspenze musí dosahovat k rysce vyznačené na lahvičce.

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**

15/194/02-C

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

Datum první registrace: 7. 8. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 5. 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 5. 2024