

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klacid 125 mg/5 ml granule pro perorální suspenzi

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Clarithromycinum 25 mg v 1 ml připravené suspenze (125 mg/5 ml).

Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml suspenze obsahuje 549,66 mg sacharosy.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi  
Popis přípravku: bílý až téměř bílý granulát

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Klacid 125 mg/5 ml je indikován k léčbě infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými k tomuto přípravku u dětí od 6 měsíců do 12 let věku.

Mezi 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*.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Děti do 12 let

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. Obvyklá délka léčby je 5 až 10 dní v závislosti na druhu patogenního agens a závažnosti choroby. Připravená suspenze se může podávat nezávisle na jídle a společně s mlékem.

Následující tabulka slouží jako návod pro stanovení dávkování u dětí v závislosti na tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Množství suspenze (ml)</b>	<b>Odpovídá klarithromycinu (mg)</b>	<b>Odpovídá denní dávce klarithromycinu (mg)</b>
8 - 11	2,5	62,5	125
12 - 19	5	125	250
20 - 29	7,5	187,5	375
30 - 40	10	250	500

Dětem s tělesnou hmotností pod 8 kg se dávka určí na základě hmotnosti (přibližně 7,5 mg/kg dvakrát denně).

#### 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 disseminovanou 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*).

Návod k použití přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na makrolidová antibiotika, léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné podávání klarithromycinu a jakéhokoliv následujícího léku je kontraindikováno: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid, terfenadin, jelikož to může vést k prodloužení QT intervalu a srdečním arytmiím, včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a arytmií typu torsade de pointes (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a tikagreloru, ivabradinu nebo ranolazinu je kontraindikováno.
- Současné podávání klarithromycinu a námelových alkaloidů (např. ergotaminu nebo dihydroergotaminu) je kontraindikováno, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě (viz bod 4.5).
- Perorálně podávaný midazolam spolu s klarithromycinem je kontraindikován (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s výskytem prodloužení QT intervalu (vrozené nebo dokumentované získané prodloužení QT intervalu) nebo komorových arytmií, včetně torsade de pointes v anamnéze (viz body 4.4 a 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván současně s inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny, tedy lovastatinem či simvastatinem), které podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4, z důvodu zvýšeného rizika vzniku myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení QT intervalu).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům, kteří trpí závažným selháním jater a současně postižením funkce ledvin.
- Stejně jako u jiných silných inhibitorů CYP3A4, klarithromycin nesmí být podáván u pacientů užívajících kolchicin (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klarithromycin nemá být bez pečlivého zvážení přínosu a rizik předepisován těhotným ženám, a to hlavně v prvním trimestru (viz bod 4.6).

##### Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

##### Porucha funkce jater

Klarithromycin je metabolizován převážně játry. Zvýšená pozornost má být věnována podání přípravku pacientům se zhoršenou funkcí jater. Opatrnosti je také třeba u pacientů se středně závažným až závažným postižením 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. Je možné, že někteří z těchto pacientů měli preexistující onemocnění jater nebo užívali jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienty je třeba poučit, aby ihned ukončili léčbu a ohlásili svému lékaři, pokud se u nich vyskytnou jakékoliv známky či příznaky rozvoje onemocnění jater, jako je anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, pruritus nebo bolesti břicha.

##### Kolchicin

Byly zaznamenány postmarketingové zprávy týkající se toxicity kolchicinu při současném užívání klarithromycinu a kolchicinu, zvláště u starších pacientů. Některé z těchto případů se vyskytly u pacientů s renální insuficiencí. U několika z těchto pacientů byly hlášeny i případy úmrtí (viz bod 4.5; kolchicin). Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikované (viz bod 4.3). Užití kolchicinu je kontraindikováno u pacientů se závažnou renální nebo hepatální insuficiencí, kteří současně užívají inhibitory P-glykoproteinů nebo silné inhibitory CYP3A4.

##### Zkřížená rezistence a zkřížená hypersenzitivita s jinými antibiotiky

Je nutné dávat pozor na možnost zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a ostatními makrolidy a také linkomycinem a klindamycinem.

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání klarithromycinu a triazolobenzodiazepinů, jako je triazolam a intravenózně nebo orálně podávaný midazolam. Perorálně podávaný midazolam je kontraindikován (viz bod 4.5).

Užití jakékoliv antimikrobiální léčby, jako např. klarithromycin, k léčbě infekce způsobené *H. pylori*, může vést k selekci mikroorganismů rezistentních na léčbu.

Pokud lékař uvažuje o použití přípravku Klacid 125 mg/5 ml u pacientů v postpubertálním věku, má pečlivě zvážit přínosy a rizika při podezření na těhotenství nebo při jeho potvrzení (viz bod 4.6).

Pseudomembranózní kolitida byla popsána po užívání téměř všech antimikrobiálních přípravků včetně makrolidových antibiotik; její závažnost může kolísat od mírné formy až po život ohrožující. Průjem, jehož původcem je *Clostridioides difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), byl hlášen při užívání prakticky všech antibakteriálních léčiv včetně klarithromycinu; jeho závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antimikrobiálními léčivy pozměňuje normální střevní flóru, což může vést k přemnožení *C. difficile*. Na možnost CDAD je třeba myslet u všech pacientů, u nichž se vyskytl průjem následně po užívání antibiotik. Anamnézu je potřeba

odebírat velmi pečlivě, protože případy výskytu CDAD byly hlášeny i po dvou měsících po užívání antibiotik. Z tohoto důvodu je třeba zvážit přerušení léčby klarithromycinem bez ohledu na jeho indikaci. Je třeba provést mikrobiální vyšetření a zahájit vhodnou léčbu. Je zapotřebí vyhnout se léčivům zpomalujícím peristaltiku.

Dlouhodobé užívání může, stejně jako u ostatních antibiotik, vést ke kolonizaci se zvýšeným množstvím rezistentních bakterií a mykóz. Pokud se objeví superinfekce, je nutné zajistit vhodnou léčbu.

#### Kardiovaskulární příhody

Při léčbě makrolidy, včetně klarithromycinu, bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a QT intervalu, kde hrozí riziko vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8). Protože následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsade de pointes), má být klarithromycin podáván s opatrností u následujících pacientů:

- U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, závažnou kardiální insuficiencí, poruchami vedení vzruchu nebo klinicky relevantní bradykardií.
- U pacientů s poruchami elektrolytové rovnováhy jako je hypomagnesemie nebo hypokalemie (viz bod 4.3).
- U pacientů současně užívajících jiná léčiva, která mohou prodloužení QT intervalu vyvolávat (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu s astemizolem, cisapridem, domperidonem, pimozidem a terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s vrozenou či prokázanou získanou prolongací QT intervalu nebo komorovými arytmiemi v anamnéze (viz bod 4.3).

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko 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

S ohledem na výskyt rezistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae* k makrolidovým antibiotikům je důležité, aby byly při předepisování klarithromycinu k léčbě komunitní pneumonie provedeny testy citlivosti. U nozokomiálních pneumonií má být klarithromycin používán pouze v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

#### Infekce kůže a měkkých tkání mírné až střední závažnosti

Tyto infekce jsou nejčastěji způsobeny bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, z nichž oba původci mohou být rezistentní k makrolidům. Z tohoto důvodu je důležité provést vždy test citlivosti. V případech, kdy nemohou být užita beta-laktamová antibiotika (např. alergie), mají být léky první volby jiná antibiotika, jako např. klindamycin. V současné době se předpokládá, že makrolidy hrají roli pouze u některých infekcí kůže a měkkých tkání, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris a u erysipelu v situacích, kdy není možná léčba penicilinem.

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

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je klarithromycin užíván s léčivy, která indukují enzymy cytochromu CYP3A4 (viz bod 4.5).

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání klarithromycinu a ostatních ototoxických látek, především aminoglykosidů. V průběhu a po ukončení léčby má být prováděno monitorování vestibulárních funkcí a sluchu.

#### Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

Současné užití klarithromycinu spolu s lovastatinem či simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Opatrnost si vyžaduje podávání klarithromycinu s ostatními statiny. Hlášení o rhabdomyolýze byla zaznamenána u pacientů užívajících klarithromycin současně se statiny. Pacienti by měli být monitorováni kvůli příznakům myopatie. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, doporučuje se užít nejnižší možnou dávku statinu. Použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatinu) je možné zvážit (viz bod 4.5).

#### Perorální hypoglykemika/inzulin

Současné podávání klarithromycinu a perorálních hypoglykemizujících přípravků (jako jsou deriváty sulfonylurey) a/nebo inzulinu může vést k významné hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé sledování glykemie (viz bod 4.5).

#### Perorální antikoagulancia

Spontánní hlášení z postmarketingového období naznačují, že současné užívání klarithromycinu a perorálních antikoagulancií může účinky perorálních antikoagulancií zvyšovat. Existuje riziko závažné hemoragie a významného prodloužení INR a protrombinového času, pokud je klarithromycin podáván současně s warfarinem. Pokud pacienti užívají současně klarithromycin a perorální antikoagulancia, je zapotřebí u nich pravidelně monitorovat INR a protrombinový čas.

Při současném podávání klarithromycinu a přímo působících perorálních antikoagulancií, jako jsou dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban, je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.5) zapotřebí zvýšená opatrnost.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázové deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Užití následujících léčivých přípravků je přísně kontraindikováno z důvodu možných závažných lékových interakcí:**

##### Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin

Při současném užívání klarithromycinu a cisapridu dochází ke zvýšení hladiny cisapridu, což může vést k prodloužení intervalu QT a srdečním arytmiím včetně tachykardie komor, fibrilace komor a torsade de pointes. Podobné účinky byly pozorovány při současném užívání klarithromycinu a pimozidu (viz bod 4.3).

##### Terfenadin

Makrolidy ovlivňují metabolismus terfenadinu; výsledkem jsou zvýšené hladiny této látky, což může být příležitostně spojeno s poruchami srdečního rytmu, jako je prodloužení QT intervalu, tachykardie komor, fibrilace komor a torsade de pointes (viz bod 4.3). Ve studii se 14 zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání klarithromycinu a terfenadinu k dvojnásobnému až trojnásobnému vzestupu sérové hladiny kyselého metabolitu terfenadinu a k prodloužení intervalu QT bez klinicky zjiřitelného účinku. Podobné účinky byly pozorovány při současném podání astemizolu a jiných makrolidových antibiotik.

### Chinidin, disopyramid

Po zavedení přípravku do praxe se při současném užívání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu vyskytly torsades de pointes. Během léčby klarithromycinem mají být monitorovány sérové hladiny těchto léků.

### Ergotamin/dihydroergotamin

Postmarketingové zprávy ukazují, že současné podávání klarithromycinu s ergotaminem nebo dihydroergotaminem bylo spojeno s akutní námelovou toxicitou charakterizovanou vazospasmem, ischemií končetin a jiných tkání, včetně centrálního nervového systému. Současné užití klarithromycinu a těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Užívání klarithromycinu je také kontraindikováno s námelovými alkaloidy, perorálně podávaným midazolamem, inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizovanými zejména CYP3A4 (např. lovastatin a simvastatin), kolchicinem, tikagrelorem, ivabradinem a ranolazinem (viz bod 4.3).

### Perorálně podávaný midazolam

Při současném podávání midazolamu s tabletami klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), AUC midazolamu se zvýšil 7krát po jeho perorálním podání. Současné perorální podání midazolamu a klarithromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

Současné užití klarithromycinu spolu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože tyto statiny podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4 a současná léčba klarithromycinem zvyšuje jejich plasmatickou koncentraci, která zvyšuje riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Hlášení o rhabdomyolýze byla zaznamenána u pacientů užívajících klarithromycin současně s těmito statiny. Pokud se nelze vyhnout léčbě klarithromycinem, musí být léčba lovastatinem nebo simvastatinem přerušena po dobu užívání klarithromycinu.

Při předepisování klarithromycinu se statiny je třeba dbát opatrnosti. V situacích, kdy se použití klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, doporučuje se užít nejnižší možnou dávku statinu. Je možné zvážit užití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatin). Pacienti by měli být monitorováni kvůli příznakům myopatie.

### Kolchicin

Kolchicin je substrátem jednak pro CYP3A a současně i pro membránový efluxní transportér P-glykoprotein (Pgp). Klarithromycin a jiné makrolidy jsou známými inhibitory CYP3A a Pgp. Jestliže jsou klarithromycin a kolchicin užívány společně, může inhibice CYP3A a Pgp vést ke zvýšené expozici kolchicinu. Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

### Lomitapid

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

## **Vliv jiných léčivých přípravků na klarithromycin**

Léčiva, která indukují CYP3A (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), mohou indukovat také metabolismus klarithromycinu. To může vést ke vzniku subterapeutických hladin klarithromycinu, a tím i k jeho nižší účinnosti. Kromě toho může být potřeba sledovat plasmatické hladiny induktoru CYP3A, protože později mohou být tyto zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A klarithromycinem (viz také odpovídající souhrn údajů o přípravku daného podávaného induktoru CYP3A). Současné užívání rifabutinu a klarithromycinu vedlo k vzednutí hladiny rifabutinu a následnému poklesu sérových hladin klarithromycinu a dále ke zvýšení rizika uveitidy.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že ovlivňují koncentrace klarithromycinu v cirkulaci; může být proto zapotřebí upravit dávky klarithromycinu nebo zvážit léčbu jinými přípravky.

#### Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin

Silné induktory metabolismu systému cytochromu P450, jako je efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin, mohou urychlovat metabolismus klarithromycinu a tím snižovat plasmatické hladiny klarithromycinu, kdežto hladiny 14-OH-klarithromycinu, tedy metabolitu, který je také mikrobiologicky aktivní, zvyšují. Jelikož mikrobiologické účinky klarithromycinu a 14-OH-klarithromycinu se u různých druhů bakterií liší, může být zamýšlený terapeutický efekt při současném užívání klarithromycinu a induktorů enzymů oslaben.

#### Etravirin

Etravirin může snižovat expozici klarithromycinu, avšak koncentrace aktivního metabolitu, 14-OH-klarithromycinu, jsou zvýšeny. Jelikož 14-OH-klarithromycin vykazuje sníženou aktivitu vůči *Mycobacterium avium* complex (MAC), může se to projevit na celkové účinnosti klarithromycinu vůči tomuto patogenu; z tohoto důvodu je při léčbě MAC vhodné zvážit nasazení jiného antibiotika.

#### Flukonazol

Současné podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně a klarithromycinu v dávce 500 mg dvakrát denně 21 zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení průměrných minimálních koncentrací ( $C_{\min}$ ) klarithromycinu v ustáleném stavu o 33 % a plochy pod křivkou (AUC) o 18 %. Koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu v ustáleném stavu nebyly při současném užívání s flukonazolem signifikantně ovlivněny. Není nutná úprava dávek klarithromycinu.

#### Ritonavir

Farmakokinetická studie ukázala, že současné podávání 200 mg ritonaviru každých 8 hodin a 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin vedlo k výrazné inhibici metabolismu klarithromycinu. Současné podání ritonaviru vedlo ke zvýšení hodnoty  $C_{\max}$  klarithromycinu o 31 %,  $C_{\min}$  o 182 % a AUC o 77 %. Byla zjištěna prakticky úplná inhibice 14-OH-klarithromycinu. Díky širokému rozsahu terapeutických dávek klarithromycinu není třeba u pacientů s normální funkcí ledvin dávku klarithromycinu snižovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin však mají být provedeny následující úpravy: u pacientů s  $CL_{CR}$  30-60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 % a u pacientů s  $CL_{CR} < 30$  ml/min o 75 %. Dávky klarithromycinu přesahující 1 g/den nemají být podávány současně s ritonavirem.

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

### **Účinek klarithromycinu na jiné léčivé přípravky**

#### Interakce zprostředkované CYP3A

Současné užívání klarithromycinu, o němž je známo, že inhibuje CYP3A, a léků metabolizovaných primárně přes CYP3A, může být spojeno se zvýšením sérových koncentrací těchto léků, což může vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutického účinku nebo nežádoucích účinků současně užívaného léčiva. Klarithromycin má tedy být užíván s opatrností u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, jež jsou známými substráty enzymu CYP3A, obzvláště pokud má tento substrát úzké bezpečnostní hranice (jako např. karbamazepin) a/nebo je tímto enzymem extenzivně metabolizován. U pacientů užívajících současně klarithromycin lze zvážit úpravu dávek a pokud je to možné i pečlivě sledovat sérové koncentrace léčiv primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A.

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že se metabolizují přes CYP3A izoenzym: alfentanil, alprazolam, astemizol, bromokriptin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, domperidon, chinidin, karbamazepin, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, námelové alkaloidy, ibrutinib, omeprazol, pimozid, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus,

takrolimus, terfenadin, triazolam, vinblastin a perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban viz bod 4.4) a atypická antipsychotika (např. kvetiapin). Podobný mechanismus prostřednictvím jiného izoenzymu cytochromového systému P450 se uplatňuje u fenytoinu, theofylinu a valproátu.

#### Antiarytmika

Po zavedení přípravku do praxe se vyskytly při současném užívání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu arytmie typu torsade de pointes. Při současném užívání klarithromycinu s těmito přípravky je třeba kontrolovat elektrokardiogram kvůli možnému prodloužení QTc intervalu. Během léčby klarithromycinem mají být monitorovány sérové hladiny těchto léků.

Byly hlášeny postmarketingové případy hypoglykémie při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto hladiny glukózy v krvi by měly být monitorovány při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu.

#### Perorální hypoglykemika / inzulín

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

#### Omeprazol

Klarithromycin (v dávce 500 mg každých 8 hodin) byl podáván v kombinaci s omeprazolem (40 mg denně) zdravým dospělým jedincům. Plasmatické koncentrace omeprazolu v ustáleném stavu byly v důsledku současného užití klarithromycinu zvýšeny (C<sub>max</sub> byla zvýšena o 30 %, AUC<sub>0-24</sub> o 89 % a t<sub>1/2</sub> o 34 %). Průměrná hodnota žaludečního pH v průběhu 24 hodin byla 5,2 v případě, kdy byl omeprazol užíván samostatně a 5,7, pokud byl užíván současně s klarithromycinem.

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z těchto inhibitorů fosfodiesterázy je metabolizován alespoň zčásti prostřednictvím CYP3A a CYP3A může být při současném užívání klarithromycinu inhibován. Současné užívání klarithromycinu se sildenafilem, tadalafilem nebo vardenafilem může pravděpodobně vést ke zvýšené expozici inhibitorům fosfodiesterázy. Při současném užívání těchto léčiv spolu s klarithromycinem je potřeba zvážit snížení dávek sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu.

#### Theofylin, karbamazepin

Výsledky klinických studií ukazují, že dochází k mírnému, avšak statisticky významnému (p≤0,05) zvýšení hladin cirkulujícího theofylinu nebo karbamazepinu, pokud byl jeden nebo oba léky podávány současně s klarithromycinem. Lze zvážit snížení dávek.

#### Tolterodin

Metabolismus tolterodinu probíhá primárně cestou 2D6 isoformy cytochromu P450 (CYP2D6). Nicméně u části populace, jíž CYP2D6 chybí, probíhá metabolismus, jak bylo zjištěno, prostřednictvím CYP3A. U této části populace vede inhibice CYP3A k signifikantně vyšším sérovým koncentracím tolterodinu. U populace pomalých CYP2D6 metabolizátorů může být při užívání inhibitorů CYP3A, jako je klarithromycin, nutné snížení dávek tolterodinu.

#### Triazolobenzodiazepiny (jako je alprazolam, midazolam, triazolam)

Pokud byl midazolam užíván současně s klarithromycinem v tabletách (500 mg dvakrát denně), byly AUC midazolamu zvýšeny 2,7krát po intravenózním podání midazolamu a 7krát po jeho perorálním podání. Je třeba vyhnout se současnému užívání perorálně podaného midazolamu a klarithromycinu. Pokud je intravenózně užíván midazolam podán současně s klarithromycinem, je třeba důsledně sledovat odezvu pacienta, aby bylo možno upravit dávku léčiva. Při podání midazolamu cestou vstřebání ústní sliznicí (bukálně), kdy látka obchází presystémovou eliminaci, bude interakce spíše podobná interakci při intravenózním podání midazolamu než při perorálním podání. Stejná doporučení lze také aplikovat na jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, včetně

triazolamu a alprazolamu. U benzodiazepinů, jejichž eliminace není závislá na CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

Byly hlášeny postmarketingové případy lékových interakcí a účinků na centrální nervový systém (CNS) (jako např. somnolence a zmatenost) při současném užívání klarithromycinu a triazolamu. Doporučuje se sledovat pacienty z důvodu zvýšeného výskytu farmakologických účinků na CNS.

#### Kortikosteroidy

Při současném užívání klarithromycinu a systémových nebo inhalačních kortikosteroidů, které jsou primárně metabolizovány CYP3A, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností kvůli možné zvýšené systémové expozici kortikosteroidům. Při současném užívání mají být pacienti pečlivě sledováni kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů.

#### **Jiné lékové interakce**

##### Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (DOAC)

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva dabigatran a edoxaban jsou substráty efluxního transportéru P-gp. Rivaroxaban a apixaban jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a také jsou substráty P-gp. Při současném podávání klarithromycinu a těchto látek je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.4) zapotřebí zvýšená opatrnost.

##### Aminoglykosidy

Při současném užívání klarithromycinu s jinými ototoxickými léčivy, zejména s aminoglykosidy je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

##### Digoxin

Předpokládá se, že digoxin je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu (Pgp). Klarithromycin je známým inhibitorem Pgp. Pokud jsou klarithromycin a digoxin užívány společně, inhibice Pgp klarithromycinem může vést ke zvýšené expozici digoxinu. Zvýšené sérové koncentrace digoxinu u pacientů, užívajících současně klarithromycin a digoxin, byly také hlášeny z postmarketingového sledování. U některých pacientů se vyskytly klinické známky svědčící pro toxicitu digoxinu, včetně potenciálně fatálních arytmií. Pokud pacienti užívají současně klarithromycin a digoxin, mají být sérové koncentrace digoxinu pečlivě kontrolovány.

##### Zidovudin

Interakční klinické studie klarithromycinu s řízeným uvolňováním a zidovudinu nebyly zatím provedeny. Pokud je nutné současné užívání klarithromycinu a zidovudinu, je vhodné podávat klarithromycin s okamžitým uvolňováním.

Současné perorální podávání klarithromycinu s okamžitým uvolňováním a zidovudinu dospělým osobám infikovaným virem HIV může mít za následek snížení koncentrací zidovudinu v ustáleném stavu. Protože se zdá, že klarithromycin interferuje s absorpcí současně podaného perorálního zidovudinu, lze této interakci zpravidla zabránit rovnoměrným rozložením dávek klarithromycinu a zidovudinu tak, aby mezi oběma léčivy vznikl 4hodinový odstup. Zdá se, že tato interakce se podle všeho neobjevuje u dětí s infekcí HIV, jimž je podáván klarithromycin v suspenzi spolu se zidovudinem nebo dideoxyinozinem. Tato interakce je také nepravděpodobná, pokud je klarithromycin podán v intravenózní infuzi.

##### Fenytoin a valproát

Zprávy o interakcích mezi inhibitory CYP3A, včetně klarithromycinu, s léčivy, která se metabolizují cestou CYP3A, včetně fenytoinu a valproátu, se objevily ve spontánních hlášeních i v literatuře. Doporučuje se vyšetřit sérové hladiny těchto léčiv, pokud jsou podávána současně s klarithromycinem. Bylo hlášeno zvýšení sérových hladin.

### Hydroxychlorochin a chlorochin

Klarithromycin se má užívat s opatrností u pacientů, kteří dostávají tyto léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a to kvůli možnému vyvolání srdeční arytmie a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

### **Obousměrné lékové interakce**

#### Atazanavir

Oba léčivé přípravky, jak klarithromycin, tak atazanavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A a byla u nich prokázána obousměrná léková interakce. Současné užívání klarithromycinu (500 mg denně) spolu s atazanavirem (400 mg jednou denně) vedlo k 2násobnému vzestupu expozice klarithromycinu a 70% poklesu expozice 14-OH-klarithromycinu, spolu s 28% vzestupem AUC atazanaviru. Z důvodu rozsáhlé terapeutické šíře klarithromycinu nemusí být u pacientů s normální renální funkcí potřeba dávky klarithromycinu upravit. U pacientů s mírným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) mají být dávky klarithromycinu sníženy o 50 %. U pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min mají být dávky klarithromycinu sníženy o 75 % a užitá vhodná forma klarithromycinu. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1000 mg za den nesmí být spolu s inhibitory proteázy užíván.

#### Blokátory kalciových kanálů

Při současném užívání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) je nutná opatrnost vzhledem k riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů se mohou zvýšit v důsledku vzájemného působení. Hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza byly pozorovány u pacientů užívajících současně klarithromycin a verapamil.

#### Itrakonazol

Obě léčiva, jak klarithromycin, tak itraconazol, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plazmatické hladiny itraconazolu, zatímco itraconazol může zvyšovat plazmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti užívající současně itraconazol a klarithromycin mají být sledováni z hlediska výskytu známek zvýšeného nebo prodlouženého farmakologického účinku.

#### Sachinavir

Obě léčiva, jak klarithromycin, tak sachinavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Současné užívání klarithromycinu (500 mg 2x denně) a sachinaviru (měkké želatinové tobolky, 1200 mg 3x denně) vedlo u 12 zdravých dobrovolníků k tomu, že v ustáleném stavu byly hodnoty AUC o 177 % a  $C_{max}$  o 187 % vyšší než ty, které se vyskytují při samostatném užití sachinaviru. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klarithromycinu byly přibližně o 40 % vyšší než ty při samostatném užití klarithromycinu. Pokud jsou tyto léčivé přípravky užívány po omezenou dobu a ve studovaných dávkách a formách, není nutná úprava dávek. Výsledky lékových interakčních studií při užití měkkých želatinových tobolek nemusí odpovídat účinkům, které se vyskytují při užití tvrdých želatinových tobolek sachinaviru. Výsledky z lékových interakčních studií provedených se sachinavirem užívaným samostatně nemusí být shodné s účinky, které se vyskytovaly při léčbě kombinací sachinaviru/ritonaviru. Pokud je sachinavir užíván spolu s ritonavirem, je třeba zvážit možný vliv ritonaviru na klarithromycin (viz bod 4.5).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost užívání klarithromycinu během těhotenství dosud nebyla stanovena.

Na základě rozdílných výsledků získaných ze studií na zvířatech a zkušeností u člověka nelze možnost nežádoucích účinků na embryofetální vývoj vyloučit. Některé observační studie hodnotící expozici klarithromycinu během prvního a druhého trimestru uvádějí zvýšené riziko spontánního potratu ve srovnání se situací, kdy ve stejném období nebyla podávána žádná antibiotika nebo byla podávána jiná

antibiotika. Dostupné epidemiologické údaje o riziku závažných vrozených vad po podávání makrolidů včetně klarithromycinu během těhotenství poskytují protichůdné výsledky.

Z tohoto důvodu je třeba před užitím klarithromycinu v těhotenství pečlivě zvážit přínosy a možná rizika.

#### Kojení

Bezpečnost klarithromycinu pro kojence při užití během kojení nebyla stanovena. Klarithromycin se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Odhaduje se, že dítě, které je výhradně kojeno, dostane přibližně 1,7 % mateřské dávky klarithromycinu (v přepočtu na kg tělesné hmotnosti).

#### Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly žádný škodlivý vliv (viz bod 5.3).

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje hodnotící účinky na schopnost obsluhovat stroje nejsou k dispozici. Pacienti musí před řízením vozidel nebo obsluhou strojů zvážit možnost závratí, točení hlavy, stavu zmatenosti a dezorientace, které se mohou během léčby objevit.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Vlastnosti pediatrické formy klarithromycinu ve vztahu k bezpečnosti přípravku jsou obdobné jako u 250 mg tablet užívaných u dospělých pacientů.

#### *a. Souhrnný bezpečnostní profil*

Většina hlášených nežádoucích účinků se týkala gastrointestinálního systému, např. průjem, zvracení, bolesti břicha, dyspepsie a nauzea. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz část b bodu 4.8). Ostatní nežádoucí účinky zahrnovaly zejména bolesti hlavy, pachuť v ústech a přechodné zvýšení jaterních enzymů.

V klinických studiích nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl mezi incidencí těchto nežádoucích účinků mezi pacienty s nebo bez přítomné mykobakteriální infekce.

#### *b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků*

Následující tabulka zobrazuje nežádoucí účinky hlášené z provedených klinických studií a z postmarketingu při užívání klarithromycinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro přípravu perorální suspenze, prášku pro přípravu infuzního roztoku, tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt je v souvislosti s klarithromycinem přinejmenším možný, jsou rozděleny dle následující frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky členěny dle klesající závažnosti, pokud bylo závažnost možno zhodnotit.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Infekce a infestace			Celulitida <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritida <sup>2</sup> , infekce <sup>3</sup> , vaginální infekce	Pseudomembranózní kolitida, erysipel

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &lt;1/100)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*</b>
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytémie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytóza, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Anafylaktoidní reakce <sup>1</sup> , hypersenzitivita	Anafylaktická reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie, snížení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, nervozita <sup>3</sup> ,	Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, desorientace, halucinace, abnormální sny, mánie
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie, bolest hlavy	Ztráta vědomí <sup>1</sup> , dyskineze <sup>1</sup> , závratě, somnolence <sup>6</sup> , třes	Křeče, ztráta chuti, parosmie, anosmie, parestézie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, poruchy sluchu, tinitus	Ztráta sluchu
Srdeční poruchy			Srdeční zástava <sup>1</sup> , síňové fibrilace <sup>1</sup> , prodloužení QT na EKG <sup>7</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitate	Torsade de pointes <sup>7</sup> , komorová tachykardie <sup>7</sup> , ventrikulární fibrilace
Cévní poruchy		Vazodilatace <sup>1</sup>		Krvácení <sup>8</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma <sup>1</sup> , epistaxe <sup>2</sup> , plicní embolie <sup>1</sup>	
Gastrointestinální poruchy		Průjem <sup>9</sup> , zvracení, dyspepsie, nauzea, bolesti břicha	Ezofagitida <sup>1</sup> , gastroesofageální refluxní choroba <sup>2</sup> , gastritida, proktalgie <sup>2</sup> , stomatitida, glositida, distenze břicha <sup>4</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>4</sup> , hepatitida <sup>4</sup> , zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení GMT <sup>1</sup>	Selhání jater <sup>11</sup> , hepatocelulární žloutenka

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Rash, hyperhidróza	Bulózní dermatitida <sup>1</sup> , pruritus, urtikarie, makulo-papulární exantém <sup>3</sup>	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, Stevens-Johnsonův syndrom <sup>5</sup> , toxická epidermální nekrolýza <sup>5</sup> , léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalové spazmy <sup>3</sup> , muskuloskeletální ztuhlost <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolýza <sup>2,12</sup> , myopatie,
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení kreatininu v krvi <sup>1</sup> , zvýšení urey v krvi <sup>1</sup>	Renální selhání, intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě injekčního vpichu <sup>1</sup>	Bolesti v místě injekčního vpichu <sup>1</sup> , zánět v místě injekčního vpichu <sup>1</sup>	Malátnost <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , astenie, bolesti na hrudi <sup>4</sup> , mrazení <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>	
Vyšetření			Abnormální poměr albuminu ku globulinu <sup>1</sup> , zvýšení alkalické fosfatázy v krvi <sup>4</sup> , zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi	Zvýšení INR <sup>8</sup> , prodloužení protrombinového času <sup>8</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 hlášené pouze u přípravku ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním

<sup>3</sup> Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě perorální suspenze

<sup>4</sup> Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě tablet s okamžitým uvolňováním

<sup>5, 7, 9, 10</sup> další informace viz oddíl a)

<sup>6, 8, 11, 12</sup> viz oddíl c)

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Flebitida v místě injekčního vpichu, bolesti v místě injekčního vpichu, bolesti cévy v místě vpichu injekce a zánět v místě injekčního vpichu se týkají injekční formy klarithromycinu.

V některých případech rhabdomyolýzy byl klarithromycin užíván současně s dalšími léčivými přípravky spojenými s rhabdomyolýzou (jako jsou statiny, fibráty, kolchicin nebo alopurinol (viz body 4.3 a 4.4)).

Z období postmarketingu byly hlášeny lékové interakce s účinky na centrální nervový systém (např. somnolence a zmatenost), které se objevily při společném užívání klarithromycinu a triazolamu. Z tohoto důvodu je u pacientů vhodné sledovat možné účinky na CNS (viz bod 4.5).

Byly zjištěny vzácné případy výskytu tablet s prodlouženým uvolňováním klarithromycinu ve stolici, z nichž mnoho se vyskytlo u pacientů s anatomickými nebo funkčními gastrointestinálními poruchami, které způsobují zkrácení doby průchodu trávicím ústrojím (včetně ileostomie či kolostomie). V některých případech se rezidua tablet objevila ve stolici při průjmu. Doporučuje se, aby pacienti, kteří objeví rezidua tablet ve stolici a nejeví známky zlepšení stavu, byli převedeni na jinou formu klarithromycinu (např. suspenzi), nebo jiné antibiotikum.

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

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

#### ***d. Pediatrickí pacienti***

U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny klinické studie s užitím perorální suspenze klarithromycinu. Z tohoto důvodu by děti do 12 let věku měly užívat klarithromycin ve formě perorální suspenze.

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

#### ***e. Jiné zvláštní skupiny pacientů***

Imunokompromitovaní pacienti

U pacientů s AIDS a jiných imunokompromitovaných pacientů léčených z důvodu mykobakteriálních infekcí vyššími dávkami klarithromycinu po dlouhé časové období bylo často obtížné odlišit nežádoucí účinky spojené s užitím klarithromycinu od známek působení viru lidské imunodeficiency (HIV) nebo interkurentního onemocnění.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, hlášenými u dospělých pacientů, léčených celkovými denními dávkami klarithromycinu od 1000 mg do 2000 mg, byly: nauzea, zvracení, změny chuti, bolesti břicha, průjem, exantém, flatulence, bolesti hlavy, zácpa, poruchy sluchu, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) v séru a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Dále byly v nízké frekvenci hlášeny i nežádoucí účinky zahrnující dyspnoe, insomnií a sucho v ústech. Incidence byly srovnatelné jak u pacientů léčených dávkou 1000 mg, tak u pacientů léčených dávkou 2000 mg, byly však 3 - 4krát vyšší u těch pacientů, kteří byli léčeni dávkou 4000 mg.

U těchto imunokompromitovaných pacientů bylo hodnocení laboratorních hodnot provedeno tak, že byly analyzovány ty hodnoty, které u daného testu překračovaly běžný rozsah abnormálních hodnot (tj. extrémně vysoké nebo naopak nízké limity). Na základě těchto kritérií mělo cca 2 – 3 % pacientů léčených klarithromycinem v dávkách 1000 mg nebo 2000 mg výrazně abnormální hladiny AST a ALT a abnormálně nízký počet leukocytů a trombocytů. Nižší procento pacientů v těchto dvou skupinách mělo také zvýšené hladiny močovinnového dusíku v krvi (BUN). Lehce vyšší incidence abnormálních hodnot byla pozorována u pacientů užívajících dávku 4000 mg, a to ve všech parametrech, s výjimkou počtu leukocytů.

#### **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 současně probíhajícího onemocnění.

Suspenzi 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, nevolnost, bolesti břicha, vyrážka s purpurou, pankreatitida a zvýšení 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).*

## **4.9 Předávkování**

### **Symptomy**

Po požití velkého množství klarithromycinu lze na základě údajů očekávat gastrointestinální obtíže. V 1 případě u pacienta s bipolární poruchou v anamnéze se projevily po požití 8 g klarithromycinu známky psychické alterace, paranoidního chování, hypokalemie a hypoxemie.

### **Léčba**

Nežádoucí reakce provázející předávkování se mají léčit rychlým odstraněním nevstřebaného léku a podpurnými opatřeními. U klarithromycinu stejně jako u ostatních makrolidů nelze počítat s výrazným ovlivněním hladiny v séru hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina:* antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA09

Klarithromycin je makrolidové antibiotikum získané substitucí hydroxylové skupiny skupinou  $\text{CH}_3\text{O}$  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.

Klarithromycin vykazuje mimořádnou účinnost *in vitro* jak proti standardním kmenům bakterií, tak proti klinickým izolátům. Je vysoce účinný proti širokému spektru aerobních a anaerobních gram pozitivních i gram negativních mikroorganismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou obecně o jedno  $\log_2$  ředění účinnější než MIC erythromycinu.

### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti klarithromycinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Z výsledků *in vitro* vyšetření vyplývá, že klarithromycin má vynikající účinek proti *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* a *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* rovněž ukazují, že toto antibiotikum je účinné proti klinicky významným druhům mykobakterií. Údaje získané *in vitro* ukazují, že enterobakterie, *Pseudomonas sp.* a ostatní gramnegativní laktózu nefermentující tyčinky nejsou citlivé na klarithromycin.

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

#### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*

#### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*

#### **Jiné mikroorganismy**

*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae (TWAR)*, *Ureaplasma urealyticum*

#### **Mykobakterie**

*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium komplex (MAC)*, který zahrnuje: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*

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

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

#### **Helicobacter**

*Helicobacter pylori*

*H. pylori* byl izolován ze vzorků před terapií odebraných 104 pacientům a byla stanovena hodnota MIC klarithromycinu před terapií. 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.

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)

Streptokoky viridující

### **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*

Hlavní metabolit klarithromycinu vznikající v organismu člověka a dalších primátů je mikrobiologicky aktivní 14(R)-hydroxy-klarithromycin (14-OH-klarithromycin). U většiny mikroorganismů je tento metabolit stejně nebo 1 až 2krát méně účinný než výchozí sloučenina, ale v případě *H. influenzae* má účinek dvojnásobně vyšší. Výchozí sloučenina a 14-OH metabolit vykazují aditivní nebo synergické působení na *H. influenzae in vitro* a *in vivo* v závislosti na bakteriálním kmeni.

V řadě modelových experimentálních infekcí u zvířat bylo zjištěno, že klarithromycin je 2 až 10x účinnější než erytromycin. Bylo například prokázáno, že je účinnější než erytromycin v případě systémové infekce myši, subkutánního abscesu u myši a infekcí respiračního traktu myši způsobených *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* a *H. influenzae*. Tento jev byl ještě výraznější u morčat s infekcí Legionelou, intraperitoneální dávka 1,6 mg/kg/den klarithromycinu byla účinnější než 50 mg/kg/den erythromycinu.

## **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 současné 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  $\mu\text{g/ml}$ , AUC 11,5  $\mu\text{g hod/ml}$ ,  $T_{\max}$  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  $\mu\text{g/ml}$ . Odpovídající vrchol plasmatických hladin po podání dávky 500 mg po 12 hodinách byly 2 až 3  $\mu\text{g/ml}$ .

Při dávkování 250mg 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  $\mu\text{g/ml}$  s poločasem 5 až 6 hod.

Při dávkování 500 mg po 12 hod. byl vrchol ustálené koncentrace o něco vyšší (do 1  $\mu\text{g/ml}$ ) 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 distribuují 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 dávce 250 mg po 12 hod.**

Typ tkáně	tkáň ( $\mu\text{g/g}$ )	sérum ( $\mu\text{g/ml}$ )
Tonsily	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 vykazují u dětí na rychlou a rozsáhlou absorpci, a kromě nepatrného zpoždění nástupu absorpce se zdá, že jídlo neovlivňuje významněji 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  $\mu\text{g/ml}$ , AUC 15,7  $\mu\text{g hod/ml}$  a  $T_{\max}$  2,8 hod; odpovídající hodnoty pro 14-OH metabolit byly: 1,64  $\mu\text{g/ml}$ , 6,69  $\mu\text{g hod/ml}$  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  $\mu\text{g/g}$  a 14-OH metabolitu 1,27  $\mu\text{g/g}$ . Koncentrace výchozí látky i jejího metabolitu byla obecně 2x vyšší než odpovídající koncentrace v séru.

#### *Porucha funkce jater*

Mezi ustálenými plasmatickými 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  $\mu\text{g/ml}$ . Avšak hodnoty  $C_{max}$  vysoké až 23  $\mu\text{g/ml}$  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 1290 mg/kg u samců a 1230 mg/kg u samic. Hodnoty  $LD_{50}$  u třídních potkanů byly u samců 1330 mg/kg a u samic 1270 mg/kg. Pro srovnání,  $LD_{50}$  perorálně podaného klarithromycinu je asi 2700 mg/kg u dospělých myší a asi 3000 mg/kg u dospělých potkanů. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky u ostatních antibiotik penicilinové skupiny, cefalosporinové skupiny a makrolidové skupiny, kdy  $LD_{50}$  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 2197 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 báze/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 biglů 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 biglů 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 myši 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 zárodek.

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 cefadroxilem.

### *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 INFORMACE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Karbomer 934 P, povidon K 90, ftalát hypromelózy, panenský ricinový olej, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sacharóza, xanthanová klovatina, ovocné aroma (hlavní složky: přírodní aromatické látky, sodná sůl oktenylsukcinylškrobu E 1450, maltodextrin, sacharóza), kalium-sorbát, kyselina citronová, oxid titaničitý (E171), maltodextrin.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

42 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička se šroubovacím polypropylenovým uzávěrem, dávkovací stříkačka, krabička.

Velikost balení: granulát pro přípravu 60 ml a 100 ml suspenze.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

*Příprava suspenze*

Velikost balení 60 ml: Do lahvičky s granulemi se přidá 31 ml vody a důkladně se protřepe, až se veškeré granule rozvolní a vznikne bílá až téměř bílá suspenze (drobné pevné částice rozptýlené v kapalině).

Velikost balení 100 ml: Do lahvičky s granulemi se přidá 52 ml vody a důkladně se protřepe, až se veškeré granule rozvolní a vznikne bílá až téměř bílá suspenze (drobné pevné částice rozptýlené v kapalině).

Koncentrace suspenze po rekonstituci je 125 mg/5 ml.

Připravenou suspenzi lze používat 14 dní, je-li uchovávána při teplotě do 30 °C.

Na vzhled přípravku může mít vliv doba trvání rekonstituce. Pro získání homogenní suspenze musí být bezprostředně před každým použitím přípravek dobře protřepán. Po několika protřepáních má mít přípravek homogenní vzhled.

Klarithromycin je v přípravku přítomen jako potažené granule. Potažení granulí zabraňuje uvolnění hořké chuti. Proto mají být pacienti poučeni, aby nežvýkali či nekousali potažené granule; rozkousnutí a rozlomení granule může způsobit hořkou chuť.

#### Použití dávkovací stříkačky

1. Zatlačte stříkačku pevně do hrdla lahvičky.
2. Obsah lahvičky pečlivě protřepejte.
3. K naplnění dávkovací stříkačky otočte lahvičku dnem vzhůru a vytahováním pístu natáhněte do stříkačky požadované množství suspenze podle značení na stříkačce.
4. Otočte lahvičku dnem dolů a vyjměte dávkovací stříkačku z hrdla lahvičky.
5. Konec dávkovací stříkačky vložte do úst dítěte a jemným tlakem na píst vpravte suspenzi do úst dítěte.

Po použití opět lahvičku pečlivě uzavřete. Dávkovací stříkačku omyjte teplou vodou a nechte vyschnout. Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin, Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/634/94-C

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

Datum první registrace: 18. 5. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 7. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 4. 2025