

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fromilid 250
filmom obalené tablety
Fromilid 500
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fromilid 250
Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg klaritromycínu.

Fromilid 500
Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg klaritromycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Fromilid 250 a Fromilid 500 sú slabo hnedožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Klaritromycín je indikovaný na liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na tento liek. K týmto infekciám patria:

- infekcie horných dýchacích ciest (tonzilofaryngitída, otitis media, akútna sinusitída),
- infekcie dolných dýchacích ciest (akútna bronchitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy, komunitne získaná pneumónia a atypická pneumónia),
- infekcie kože a mäkkých tkanív (folikulitída, celulitída, eryzipel),
- diseminované alebo lokalizované mykobakteriálne infekcie vyvolané *Mycobacterium avium* alebo *Mycobacterium intracellulare*,
- lokalizované infekcie vyvolané *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* alebo *Mycobacterium kansasii*,
- prevencia diseminovanej infekcie vyvolanej *Mycobacterium avium complex* (MAC) u pacientov s infekciou HIV s počtom lymfocytov $CD4 \leq 100/\mu l$,
- eradikácia *Helicobacter pylori* v kombinácii s látkami potláčajúcimi aciditu s následným znížením recidívy duodenálneho vredu (pozri časť 4.2).

Fromilid je indikovaný dospelým a deťom starším ako 12 rokov.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka klaritromycínu pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov je 250 mg každých 12 hodín. Pri ťažších infekciách sa môže dávka zvýšiť na 500 mg každých 12 hodín. Zvyčajná dĺžka liečby je 5 až 14 dní, okrem komunitne získanej pneumónie a sínusitídy, ktoré vyžadujú 6 až 14-dňovú liečbu.

Dávkovanie u pacientov s mykobakteriálnymi infekciami

Odporúčaná dávka u dospelých s mykobakteriálnymi infekciami je 500 mg každých 12 hodín. Liečba diseminovaných infekcií vyvolaných *Mycobacterium avium complex* musí u pacientov s AIDS trvať tak dlho, kým sa neprejaví klinický a mikrobiologický prínos liečby. Klaritromycín sa má podávať v kombinácii s ďalšími antimykobakteriálnymi liečivami. Dĺžka liečby iných netuberkulózných mykobakteriálnych infekcií závisí od rozhodnutia lekára.

Profylaktická liečba pri infekciách vyvolaných Mycobacterium avium complex

Odporúčaná dávka klaritromycínu pre dospelých je 500 mg každých 12 hodín.

Odporúčané dávkovanie schémy na eradikáciu H. pylori

Trojkombinácia

- klaritromycín 500 mg 2-krát denne súbežne s lanzoprazolom 30 mg 2-krát denne a amoxicilínom 1000 mg 2-krát denne počas 10 dní;
- klaritromycín 500 mg 2-krát denne súbežne s omeprazolom 20 mg 2-krát denne a amoxicilínom 1000 mg 2-krát denne počas 7 až 10 dní.

Starší

Odporúča sa rovnaké dávkovanie ako u dospelých pacientov.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 12 rokov

Dávkovanie rovnaké ako u dospelých.

Deti mladšie ako 12 rokov

U detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov sa uskutočnili klinické skúšania s použitím perorálnej suspenzie klaritromycínu. Preto sa má u detí mladších ako 12 rokov použiť klaritromycín vo forme perorálnej suspenzie (granulátu na perorálnu suspenziu).

Pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie pečene a zachovanej normálnej funkcii obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min, sa má dávka klaritromycínu znížiť o polovicu, t.j. 250 mg jedenkrát denne alebo 250 mg dvakrát denne pri závažnejších infekciách. U týchto pacientov nemá liečba presiahnuť 14 dní.

Spôsob podávania

Tablety sa nesmú deliť. Musia sa prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

Súbežné podávanie s tikagrelorom alebo ranolazínom je kontraindikované.

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

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

Klaritromycín sa nesmie podávať súbežne s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statíny), ktoré sa v značnej miere metabolizujú CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín), z dôvodu zvýšeného rizika myopatie, vrátane rabdomyolýzy (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

Klaritromycín sa nemá podávať pacientom so závažným zlyhávaním pečene v kombinácii s poruchou funkcie obličiek.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekár nemá predpisovať klaritromycín tehotným ženám bez dôkladného zváženia pomeru prínosu a rizika, najmä v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.6).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí venovať pri podávaní tohto antibiotika zvýšená pozornosť. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Počas užívania klaritromycínu boli hlásené prípady poruchy funkcie pečene, vrátane zvýšenia hodnôt hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnej a/alebo cholestatickej hepatitídy so žltackou alebo bez nej. Táto hepatálna dysfunkcia môže byť závažná a je zvyčajne reverzibilná. Zaznamenali sa prípady fatálneho zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Je možné, že niektorí z týchto pacientov mali už predtým existujúce ochorenie pečene alebo užívali iné hepatotoxické lieky. Pacientov treba upozorniť, aby ukončili liečbu a vyhľadali svojho lekára, ak sa u nich objavia prejavy a príznaky ochorenia pečene, ako je anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo citlivosť brucha na dotyk.

Pseudomembranózna kolitída bola zaznamenaná takmer u všetkých antibakteriálnych liečiv, vrátane makrolidových antibiotík; jej závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Hnačka, ktorej pôvodcom je *Clostridium difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), bola hlásená pri užívaní prakticky všetkých antibakteriálnych liečiv vrátane klaritromycínu; jej závažnosť sa môže pohybovať v rozmedzí od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Liečba antibakteriálnymi liečivami mení fyziologickú mikroflóru hrubého čreva, čo môže viesť k premnoženiu *C. difficile*. CDAD treba zväžiť u všetkých pacientov, u ktorých sa po podávaní antibiotík vyskytne hnačka. Dôkladná anamnéza

je nevyhnutná, nakoľko výskyt CDAD bol hlásený aj viac ako dva mesiace po ukončení užívania antibiotík. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť ukončenie liečby klaritromycínom bez ohľadu na jeho indikáciu. Je potrebné vykonať mikrobiologické testy a začať vhodnú liečbu. Je potrebné vyhnúť sa liekom inhibujúcim peristaltiku.

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

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

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

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov liečených inými makrolidmi vrátane klaritromycínu sa pozorovalo predĺženie QT intervalu, čo je prejavom účinkov na repolarizáciu srdca vedúcich k riziku vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.8). Vzhľadom na zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a vzniku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*) je použitie klaritromycínu kontraindikované u pacientov užívajúcich ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín; u pacientov s hypokaliémiou; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatrnosťou v nasledovných prípadoch:

- u pacientov s ischemickou chorobou srdca, závažnou srdcovou nedostatočnosťou, poruchou vodivého systému srdca alebo klinicky významnou bradykardiou,
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré predlžujú QT interval okrem tých, ktoré sú kontraindikované.

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

Pneumónia

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

Infekcie kože a mäkkých tkanív miernej až strednej závažnosti

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

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

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

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

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

Perorálne antidiabetiká/inzulín

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

Perorálne antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní klaritromycín s warfarínom existuje riziko závažného krvácania a významného zvýšenia hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) a protrombínového času (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní klaritromycínu a perorálnych antikoagulancií sa majú pravidelne sledovať hodnoty INR a protrombínového času. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s priamymi perorálnymi antikoagulanciami, ako sú dabigatran, rivaroxaban a apixaban, sa vyžaduje opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.5).

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

Dlhodobé užívanie klaritromycínu môže, rovnako ako u ostatných antibiotík, viesť ku kolonizácii so zvýšeným množstvom rezistentných baktérií a húb. Pri výskyte superinfekcie je potrebné začať vhodnú liečbu.

Je potrebné venovať pozornosť možnosti skríženej rezistencie medzi klaritromycínom a ostatnými makrolidmi, ako aj linkomycínom a klindamycínom.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid a terfenadín

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

Zaznamenalo sa, že makrolidy ovplyvňujú metabolizmus terfenadínu, dôsledkom čoho sú zvýšené hladiny terfenadínu, ktoré boli v ojedinelých prípadoch spájané so vznikom srdcových arytmií, ako je predĺženie QT intervalu, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a *torsades de pointes*

(pozri časť 4.3). V jednej štúdii so 14 zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie klaritromycínu a terfenadínu k dvoj- až trojnásobnému nárastu sérovej hladiny kyslého metabolitu terfenadínu a k predĺženiu QT intervalu, čo nevedlo k žiadnemu klinicky zistiteľnému účinku. Podobné účinky sa pozorovali pri súbežnom podávaní astemizolu a iných makrolidov.

Ergotamín/dihydroergotamín

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

Midazolam perorálne

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

Lomitapid

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

Inhibitory HMG-Co reductázy (statíny)

Súbežné užívanie klaritromycínu s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3) keďže tieto statíny sa v značnej miere metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a súbežná liečba s klaritromycínom zvyšuje ich plazmatickú koncentráciu, čo zvyšuje riziko vzniku myopatie, vrátane rabdomyolýzy. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín s týmito statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy. Ak je liečba klaritromycínom nevyhnutná, musí sa počas nej prerušiť liečba lovastatínom alebo simvastatínom.

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

Vplyv iných liekov na klaritromycín

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

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

Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín

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

Etravirín

Etravirín znižuje expozíciu klaritromycínom, avšak koncentrácia aktívneho metabolitu, 14-hydroxyklaritromycínu, sa zvyšuje. Vzhľadom na to, že 14-hydroxyklaritromycín znižuje účinok proti komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), celkový účinok proti tomuto patogénu sa môže zmeniť. Preto treba pri liečbe MAC zvážiť alternatívnu liečbu.

Flukonazol

Súbežné podávanie 200 mg flukonazolu denne a 500 mg klaritromycínu dvakrát denne 21 zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu priemernej minimálnej koncentrácie (C_{min}) klaritromycínu v rovnovážnom stave o 33 % a jeho plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) o 18 %. Rovnovážne koncentrácie aktívneho metabolitu 14-hydroxyklaritromycínu neboli súbežným podávaním flukonazolu významne ovplyvnené. Nie je potrebná úprava dávky klaritromycínu.

Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že súbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých 8 hodín a 500 mg klaritromycínu každých 12 hodín viedlo k výraznej inhibícii metabolizmu klaritromycínu. Pri súbežnom podávaní ritonaviru sa C_{max} klaritromycínu zvýšila o 31 %, C_{min} o 182 % a AUC o 77 %. Zaznamenala sa takmer úplná inhibícia tvorby 14-hydroxyklaritromycínu. Vzhľadom na široký rozsah terapeutických dávok klaritromycínu, u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je nutné dávku klaritromycínu znižovať. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však má zvážiť nasledovná úprava dávkovania: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 50 % a u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %. Dávky klaritromycínu presahujúce 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

Podobná úprava dávkovania sa má zvážiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na podporu farmakokinetiky spolu s inými inhibítormi HIV proteázy, vrátane atazanaviru a sachinaviru (pozri časť Obojsmerné liekové interakcie uvedení nižšie).

Vplyv klaritromycínu na iné lieky

Interakcie založené na CYP3A

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

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

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

Klaritromycín sa má používať s opatrnosťou ak sa súbežne podáva s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín sa môže zvážiť úprava dávkovania a ak je to možné, treba u týchto pacientov sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A. Liečivá alebo skupiny liečiv, o ktorých je známe alebo sa predpokladá, že sú metabolizované rovnakým izoenzýmom CYP3A zahŕňajú (ale tento zoznam nie je úplný) alprazolam, karbamazepín, cilostazol, cyklosporín, disopyramid, ibrutinib, metylprednisolón, midazolam (intravenózne), omeprazol, perorálne antikoagulanty (napríklad warfarín, rivaroxaban, apixaban), atypické

antipsychotiká (napríklad kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín.

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

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants - DOAC)

DOAC dabigatran je substrát pre efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp). Rivaroxaban a apixaban sú metabolizované enzýmom CYP3A4 a tiež sú substrátmi pre P-gp. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s týmito liečivami sa vyžaduje opatrnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká

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

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

Perorálne antidiabetiká/inzulín

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

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil a vardenafil

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

Teofylín, karbamazepín

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

Tolterodín

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

Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Pri súbežnom podávaní midazolamu s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) sa zvýšila hodnota AUC midazolamu 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu a 7-násobne po perorálnom podaní. Súbežnému perorálnemu podávaniu midazolamu a klaritromycínu sa treba vyhnúť (pozri časť 4.3). Pri súbežnom intravenóznom podávaní midazolamu a klaritromycínu je potrebné pacienta starostlivo sledovať, aby bolo možné upraviť dávkovanie. Po absorpcii perorálne podaného midazolamu v sliznici ústnej dutiny sa vyhne pre-systémovej eliminácii liečiva, a preto dôjde s väčšou pravdepodobnosťou k podobným interakciám ako po intravenóznom podaní midazolamu v porovnaní s jeho perorálnym podaním. Rovnaké opatrenia platia aj pre iné benzodiazepíny, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, vrátane triazolamu a alprazolamu. Pri benzodiazepínoch, ktorých eliminácia nezávisí od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakcia s klaritromycínom nepravdepodobná.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady liekových interakcií a účinkov na centrálny nervový systém (CNS) (napr. ospalivosť a zmätenosť) pri súčasnom podávaní klaritromycínu a triazolamu. Odporúča sa sledovanie pacienta z dôvodu zvýšeného výskytu farmakologických účinkov na CNS.

Iné liekové interakcie

Aminoglykozidy

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

Kolchicín

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

Digoxín

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

Zidovudín

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

Fenytoín a valproát

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

Obojsmerné liekové interakcie

Atazanavir

Klaritromycín aj atazanavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) s atazanavirom (400 mg jedenkrát denne) viedlo k 2-násobnému zvýšeniu expozície klaritromycínu a 70% zníženiu expozície 14-hydroxyklaritromycínu a zároveň k 28 % zvýšeniu hodnoty AUC atazanaviru. Vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu, u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné zníženie dávok. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 60 ml/min) je potrebné znížiť dávku klaritromycínu o 50 %. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sa má dávka klaritromycínu znížiť o 75 %, s použitím vhodnej liekovej formy klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 000 mg denne sa nemajú podávať súbežne s inhibítormi proteázy.

Blokátory kalciového kanála

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

Itrakonazol

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

Sachinavir

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

b. Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií

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

Reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s klaritromycínom prinajmenšom možný, sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
- a neznáme (nežiaduce reakcie z obdobia po uvedení lieku na trh; z dostupných údajov nie je možné odhadnúť ich výskyt).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti, ak závažnosť bolo možné zhodnotiť.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Kandidóza, gastroenteritída ¹ , infekcia ² , vaginálna infekcia	Pseudomembranózna kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia, neutropénia ³ , trombocytémia ² , eozinofília ³	Agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	Anafylaktická reakcia, angioedém

Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť, nervozita ²	Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia, bolesť hlavy	Závraty, somnolencia ⁵ , tremor	Kŕče, ageúzia, parosmia, anosmia, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, poruchy sluchu, tinitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme ⁶ , palpitácie	<i>Torsades de pointes</i> ⁶ , ventrikulárna tachykardia ⁶ , ventrikulárna fibrilácia
Poruchy ciev			Krvácanie ⁷
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa ¹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ⁸ , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	Gastroezofageálna refluxná choroba ¹ , gastritída, proktalgia ¹ , stomatitída, glositída, distenzia brucha ³ , zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia	Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene	Cholestáza ³ , hepatitída ³ , zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny gama glutamyltransferázy ³	Zlyhanie pečene ⁹ , hepatocelulárna žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, hyperhidróza	Pruritus, urtikária, makulopapulárna vyrážka ³	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁴ , toxická epidermálna nekrolýza ⁴ , lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové spazmy ² , myalgia ¹	Rabdomyolýza ^{1,10} , myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest			Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Malátnosť ³ , horúčka ² , asténia, bolesť na hrudníku ³ , triaška ³ , únava ³	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi ³ , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi ³	Zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) ⁷ , predĺženie protrombínového času ⁷ , abnormálna farba moču

¹ Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu tablety s riadeným uvoľňovaním

² Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu

³ Nežiaduce reakcie hlásené iba pre liekovú formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

^{4, 6, 8, 9} pozri odsek a)

^{5, 7, 10} pozri odsek c)

c. Opis vybraných nežiaducich účinkov

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

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

Zriedkavo sa hlásili prípady výskytu zvyškov tabliet klaritromycínu s riadeným uvoľňovaním v stolici, z ktorých sa mnohé vyskytli u pacientov s anatomickými (vrátane ileostómie alebo kolostómie) alebo funkčnými poruchami gastrointestinálneho traktu so skráteným časom prechodu gastrointestinálnym traktom. V niekoľkých prípadoch sa zvyšky tabliet objavili v stolici v súvislosti s hnačkou. Odporúča sa, aby pacienti, u ktorých sa v stolici objavili zvyšky tabliet a nedošlo k zlepšeniu ich stavu, prešli na liečbu inou liekovou formou klaritromycínu (napr. suspenziu) alebo iným antibiotikom.

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

d. Pediatrická populácia

Klinické skúšania sa uskutočnili u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, ktorým sa podával klaritromycín vo forme suspenzie. Preto sa u detí mladších ako 12 rokov má používať klaritromycín vo forme suspenzie. Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacieho režimu intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii.

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

e. Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

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

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

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t.j. najvyššia a najnižšia hraničná hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali závažne abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT a abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch skupinách dávkovania malo tiež zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi (BUN). Mierne zvýšený výskyt abnormálnych hladín všetkých ukazovateľov, s výnimkou počtu bielych krviniek, sa zaznamenal u všetkých pacientov, ktorí užívali 4000 mg klaritromycínu denne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba

Nežiaduce reakcie sprevádzajúce predávkovanie sa musia liečiť včasným odstránením nevstrebaneho liečiva a podpornými opatreniami. Podobne ako v prípade iných makrolidových antibiotík nemožno očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výraznejšie ovplyvnili sérové hladiny klaritromycínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Spektrum účinku

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

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

Tabuľka 1 Baktérie citlivé na klaritromycín

Aeróbne grampozitívne baktérie	Aeróbne gramnegatívne baktérie	Anaeróbne baktérie
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenza</i>	Grampozitívne baktérie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>S. aureus</i> citlivý na meticilín	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Peptococcus niger</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Streptokoky skupiny C, F, G	<i>Helicobacter pylori</i>	Gramnegatívne baktérie
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>	
	<i>Pasteurella multocida</i>	
Ostatné mikroorganizmy		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Treponema pallidum</i>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>		
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		
<i>Mycobacterium chelonae</i>		
<i>Mycobacterium kansasii</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		

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

Klaritromycín bol v mnohých modelových experimentálnych infekciách u zvierat dva- až desaťkrát účinnejší ako erytromycín. Bol napríklad účinnejší ako erytromycín na systémovú infekciu u myši, subkutánnu absces u myši a na infekcie respiračného traktu myši spôsobené *S. pneumoniae*,

S. pyogenes, *S. aureus* a *H. influenzae*. Tento účinok bol ešte výraznejší u morčiat s infekciou *Legionella pneumophila*; intraperitoneálna dávka 1,6 mg/kg/deň klaritromycínu bola účinnejšia ako 50 mg/kg/deň erytromycínu.

Testy citlivosti

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

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty pre klaritromycín, oddeľujúce citlivé od rezistentných mikroorganizmov, sú podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nasledovné:

Hraničné hodnoty (MIC, µg/ml)		
Mikroorganizmus	Citlivý (≤)	Rezistentný (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.*</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klaritromycín sa používa na eradikáciu *H. pylori*; MIC ≤ 0,25 µg/ml bola stanovená ako hraničná hodnota citlivosti Ústavom pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).

Ďalšie informácie

Helicobacter pylori sa vyskytuje zväčša v súvislosti s peptickou vredovou chorobou. Týmto patogénom je infikovaných 90 až 100 % pacientov s duodenálnymi vredmi. Eradikácia *H. pylori* znižuje percento recidívy duodenálneho vredu a tak znižuje potrebu udržiavacej antisekretornej liečby.

Liečba trojkombináciou liečiv pri duodenálnej vredovej chorobe

V kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdií pacienti s duodenálnym vredom a infekciou vyvolanou *H. pylori* dostávali trojkombináciu klaritromycínu 500 mg 2-krát denne, amoxicilínu 1000 mg 2-krát denne a omeprazolu 20 mg 1-krát denne po dobu 10 dní alebo dvojkombináciu klaritromycínu 500 mg 3-krát denne a omeprazolu 40 mg 2-krát denne po dobu 14 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u 90 % pacientov, ktorým sa podávala trojkombinácii liečiv a u 60 % pacientov, ktorým sa podávala dvojkombinácia.

V ďalšej nezávislej štúdií sa pacientom, infikovaným *H. pylori*, podával klaritromycín 500 mg 2-krát denne súbežne s amoxicilínom 1000 mg 2-krát denne a omeprazolom 20 mg 1-krát denne (skupina A) alebo s omeprazolom 20 mg 2-krát denne (skupina B) počas 7 dní. U pacientov, ktorí predtým nepodstúpili liečbu zameranú na eradikáciu *H. pylori*, sa zistila eradikácia tohto mikroorganizmu v skupine A u 88 % pacientov a v skupine B u 86 % pacientov.

V otvorenej štúdií sa pacientom s duodenálnym vredom a s infekciou *H. pylori* alebo pacientom s neulceróznou dyspepsiou a infekciou *H. pylori* podával počas 10 dní klaritromycín 500 mg 2-krát denne, lansoprazol 30 mg 2-krát denne a amoxicilín 1000 mg 2-krát denne. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u 91 % pacientov.

Dvojkombinácia pri duodenálnej vredovej chorobe

V dobre kontrolovaných dvojito zaslepených štúdiách podstúpili pacienti s duodenálnym vredom a s infekciou vyvolanou *H. pylori* eradikačnú liečbu klaritromycínom 500 mg 3-krát denne a omeprazolom 40 mg 1-krát denne počas 14 dní a následným podávaním omeprazolu 40 mg (štúdia A) alebo omeprazolu 20 mg 1-krát denne (štúdie B, C a D) ďalších 14 dní; pacienti v každej kontrolnej skupine dostávali samotný omeprazol 28 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala v štúdiu A u viac ako u 80 % pacientov, ktorým sa podával klaritromycín a omeprazol a len u 1 % pacientov, ktorí dostávali samotný omeprazol. K eradikácii *H. pylori* došlo v štúdiách B, C a D u viac ako u 70 % pacientov, ktorým sa podával klaritromycín a omeprazol a menej ako u 1 % pacientov, ktorí užívali samotný omeprazol. Po 6 mesiacoch bolo vo všetkých štúdiách percento recidívy vredu u pacientov liečených klaritromycínom a omeprazolom štatisticky významne nižšie ako u pacientov liečených samotným omeprazolom.

V ďalšej zaslepenej štúdiu užívali pacienti s infekciou *H. pylori* na eradikačnú liečbu 500 mg klaritromycínu 3-krát denne v spojení s lanzoprazolom 60 mg 1-krát denne v jednej dávke, alebo v rozdelených dávkach počas 14 dní. Eradikácia *H. pylori* sa pozorovala u viac ako 60 % pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Klaritromycín je stabilný v prítomnosti žalúdočnej kyseliny. Biologická dostupnosť je približne 55 % po perorálne podanej dávke. Potrava môže spomaliť absorpciu ale nemá vplyv na biologickú dostupnosť klaritromycínu. Asi 20 % klaritromycínu sa rýchlo metabolizuje na 14-hydroxyklaritromycín, ktorý má podobný biologický účinok ako klaritromycín. U zdravých dobrovoľníkov sa ustálená koncentrácia v sére dosiahne v závislosti od perorálnej dávky. Maximálna koncentrácia v sére sa dosiahne za menej ako 3 hodiny. Priemerná koncentrácia pozorovaná po jednotlivej perorálnej dávke 250 mg klaritromycínu bola 0,62 - 0,84 µg/ml, po jednotlivej dávke 500 mg klaritromycínu 1,77 - 1,89 µg/ml. Zodpovedajúca koncentrácia 14-hydroxymetabolitu bola 0,4 - 0,7 µg/ml po dávke 250 mg a 0,67 - 0,8 µg/ml po dávke 500 mg. Sérové koncentrácie v čase plochy pod krivkou (AUC x čas) boli 4 µg/ml x h po dávke 250 mg a 11 µg/ml x h po dávke 500 mg. Po opakovanej dávke 250 mg klaritromycínu dvakrát denne, rovnovážny stav koncentrácie klaritromycínu sa dosiahne po piatej dávke s maximálnou koncentráciou klaritromycínu 1 µg/ml a 14-hydroxyklaritromycínu: 0,6 µg/ml.

Distribúcia

Makrolidy majú vysoký stupeň ionizácie a sú rozpustné v tukoch, čo im zabezpečuje dobrú penetráciu do telových tekutín a tkanív. Vo všeobecnosti dosahuje klaritromycín v tkanivách koncentráciu asi 10-krát vyššiu ako v sére. Vysoké koncentrácie sa nachádzajú v pľúcach (8,8 mg/kg), v tonzilách (1,6 mg/kg), nosovej sliznici, koži, slinách, alveolárnych bunkách, spúte a strednom uchu. Distribučný objem klaritromycínu po jednotlivej dávke 250 mg alebo 500 mg podanej zdravým dobrovoľníkom bol 226 - 266 l a/alebo 2,5 l/kg. Distribučný objem 14-hydroxyklaritromycínu bol 304 - 309 litrov. Väzba klaritromycínu na sérové bielkoviny je nízka a reverzibilná.

Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Bolo objavených najmenej 7 metabolitov. Najdôležitejším je 14-hydroxyklaritromycín. Klaritromycín sa vylučuje močom ako metabolit alebo nezmenený. V malom množstve sa vylučuje stolicou (4 %). Asi 20 % z 250 mg dávky a 30 % z 500 mg dávky sa vylučuje v nezmenenej forme do moču. 10 - 15 % dávky sa vylučuje močom ako 14-hydroxyklaritromycín.

Biologický polčas klaritromycínu po dávke 250 mg/12 hodín je 3 až 4 hodiny, po dávke 500 mg/12 hodín je 5 - 7 hodín.

Osobitné skupiny populácie

Pediatrická populácia

Na základe štúdií je farmakokinetika klaritromycínu po dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne podobná ako u dospelých.

Starší pacienti

Výsledky ukázali, že nie je potrebná úprava dávkovania s výnimkou ťažkej renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek

Pri porovnaní zdravých dobrovoľníkov s pacientmi s ťažkou renálnou insuficienciou po dávke 200 mg klaritromycínu sa zvýšila maximálna koncentrácia a AUC, a znížilo sa vylučovanie. Pri ťažkej renálnej insuficiencii sa celková eliminácia klaritromycínu zníži z 26,5 % na 3,3 % v porovnaní so zdravými pacientmi. Tieto výsledky ukazujú, že u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou je potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami.

Porucha funkcie pečene

Rovnovážny stav koncentrácie klaritromycínu u pacientov s hepatálnou insuficienciou sa neodlišuje od koncentrácie zdravých ľudí, nakoľko koncentrácie 14-hydroxymetabolitu sú nižšie.

Infekcie vyvolané Mycobacterium avium

Rovnovážne koncentrácie klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu po podávaní 500mg dávok klaritromycínu každých 12 hodín dospelým pacientom s HIV infekciou boli podobné koncentráciám pozorovaným u zdravých jedincov. Avšak pri vyšších dávkach, ktoré môžu byť potrebné na liečbu mykobakteriálnych infekcií, boli koncentrácie klaritromycínu omnoho vyššie ako pri zvyčajnom dávkovaní. U dospelých pacientov s infekciou HIV, ktorí dostávali 1000 mg alebo 2000 mg klaritromycínu denne v dvoch rozdelených dávkach, bola C_{max} klaritromycínu v rovnovážnom stave v rozmedzí 2 až 4 $\mu\text{g/ml}$ alebo 5 až 10 $\mu\text{g/ml}$. Polčasy eliminácie sa pri týchto vyšších dávkach zdali predĺžené v porovnaní so zvyčajným dávkovaním u zdravých jedincov. Vyššie plazmatické koncentrácie a dlhšie polčasy eliminácie klaritromycínu, pozorované pri týchto dávkach, sú dané jeho známou nelineárnou farmakokinetikou.

Farmakokinetika klaritromycínu podávaného súbežne s omeprazolom

Vykonala sa farmakokinetická štúdia klaritromycínu, podávaného v dávke 500 mg 3-krát denne súbežne s omeprazolom v dávke 40 mg 1-krát denne. Pri podávaní samotného klaritromycínu v dávke 500 mg každých 8 hodín bola priemerná C_{max} v rovnovážnom stave približne 3,8 $\mu\text{g/ml}$ a priemerná C_{min} približne 1,8 $\mu\text{g/ml}$. Priemerná AUC_{0-8} pre klaritromycín bola 22,9 $\mu\text{g/hod/ml}$. Pri dávke klaritromycínu 500 mg 3-krát denne bol t_{max} 2,1 hodiny a polčas 5,3 hodiny.

V tej istej štúdií sa pri súbežnom podávaní klaritromycínu 500 mg 3-krát denne a omeprazolu 40 mg 1-krát denne zistilo predĺženie polčasu a zvýšenie AUC_{0-24} omeprazolu. U všetkých jedincov bola priemerná AUC_{0-24} omeprazolu o 89 % vyššia a harmonický priemer $t_{1/2}$ omeprazolu bol o 34 % vyšší pri podávaní súbežne s klaritromycínom ako pri podávaní samotného omeprazolu. Pri podávaní klaritromycínu s omeprazolom sa C_{max} , C_{min} a AUC_{0-8} klaritromycínu v rovnovážnom stave zvýšili o 10 %, 27 % a 15 % v uvedenom poradí, v porovnaní s hodnotami dosiahnutými pri podávaní klaritromycínu s placebom.

Koncentrácie klaritromycínu v rovnovážnom stave v žalúdočnej sliznici boli 6 hodín po podaní dávky približne 25-násobne vyššie v skupine užívajúcej klaritromycín a omeprazol v porovnaní so skupinou, ktorá užívala samotný omeprazol. Priemerné koncentrácie klaritromycínu v žalúdočnom tkanive 6 hodín po podaní dávky klaritromycínu s omeprazolom boli približne dvojnásobne vyššie ako pri podaní klaritromycínu s placebom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity poukazujú na nízku toxicitu u laboratórnych zvierat. Hladiny LD₅₀ boli 1,5 g/kg až > 5 g/kg po perorálnej dávke a 0,7 g/kg až > 5,0 g/kg po parenterálnej dávke. Opakované podanie veľmi vysokých dávok klaritromycínu malo hepatotoxický a nefrotoxický účinok a nežiaduce účinky na tráviace orgány.

Fertilita, reprodukcia a teratogenita

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

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

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

Množstvo *in vitro* a *in vivo* testov potvrdilo, že klaritromycín nemá mutagénny účinok. V literatúre sa neuvádzajú žiadne štúdie týkajúce sa karcinogenity. Klaritromycín neindukuje špecifické antigény.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kukurličný škrob
mikrokryštalická celulóza (E 460)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)
predželatinovaný škrob
draselná soľ polakrilínu
mastenec (E 553b)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmová obal'ovacia sústava

hydroxypropylmetylcelulóza (E 464)
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)
propylénglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fromilid 250: blistrové balenie (Al fólia, PVC/PVDC fólia): 14 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Fromilid 500: blistrové balenie (Al fólia, PVC/PVDC fólia): 14 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fromilid 250: 15/0049/98-S

Fromilid 500: 15/0061/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. január 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021