

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

KLACID I.V.
500 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 50 mg klaritromycínu.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 739,5 mg laktobionátu klaritromycínu, čo zodpovedá 500 mg klaritromycínu.
Tento liek sa dodáva spolu s vodou na injekciu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík
1 injekčná liekovka obsahuje 2,3 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KLACID I.V. je indikovaný na parenterálnu liečbu infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na toto liečivo. K týmto infekciám patria:

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

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

KLACID I.V. je indikovaný na liečbu dospelých pacientov od 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Odporúčaná dávka intravenózneho klaritromycínu u dospelých je 1 000 mg denne, rozdelená na dve rovnaké dávky.

Dávkovanie u pacientov s mykobakteriálnymi infekciami

Hoci v súčasnosti nie sú dostupné údaje o použití intravenózneho klaritromycínu u imunokompromitovaných pacientov, sú k dispozícii údaje o podávaní perorálneho klaritromycínu u pacientov infikovaných HIV. Na liečbu diseminovanej alebo lokalizovanej infekcie (*Mycobacterium*

avium, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*) sa u dospelých odporúča dávka 1 000 mg/deň, rozdelená na dve dávky.

Intravenózne podanie je určené vážne chorým pacientom. Dĺžka liečby nemá presiahnuť 2 až 5 dní a čo najskôr sa má prejsť na perorálnu liečbu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 0,5 ml/s) je potrebné dávku klaritromycínu znížiť na polovicu.

Pediatrická populácia

Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacej schémy intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 12 rokov nie sú k dispozícii. Liek nie je vhodný pre deti a dospievajúcich do 18 rokov.

Príprava roztoku

Pozri časť 6.6.

Spôsob podávania

Každá dávka sa musí zriediť príslušným rozpúšťadlom na intravenózne podávanie a podať v infúzii počas 60 minút.

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje podporujúce použitie intravenózneho klaritromycínu u detí. Klaritromycín sa nesmie podávať ako bolusová alebo intramuskulárna injekcia.

4.3 Kontraindikácie

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

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

Súbežné podávanie s tikagrelorom, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

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

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

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

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

Kardiovaskulárne udalosti

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

Vzhľadom na zvýšené riziko predĺženia QT intervalu a vzniku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*) je použitie klaritromycínu kontraindikované u pacientov užívajúcich ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid a terfenadín; u pacientov s hypokaliémiou a hypomagneziémiou; a u pacientov s anamnézou predĺženého QT intervalu alebo ventrikulárnou srdcovou arytmiou (pozri časť 4.3).

Ďalej sa má klaritromycín používať s opatnosťou v nasledovných prípadoch:

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

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

Pneumónia

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

Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív

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

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

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

Inhibitory HMG-CoA reductázy (statíny)

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

Perorálne antidiabetiká/inzulín

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

Perorálne antikoagulanciá

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

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

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

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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín

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

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

Ergotamín/dihydroergotamín

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

Midazolam perorálne

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

Lomitapid

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

Inhibítory HMG-CoA reduktázy (statíny)

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

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

Vplyv iných liekov na klaritromycín

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

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

Efavirenz, nevirapín, rifampicín, rifabutín a rifapentín

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

Etravirín

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

Flukonazol

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

Ritonavir

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

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

Vplyv klaritromycínu na iné lieky

Interakcie založené na CYP3A

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

Použitie klaritromycínu je kontraindikované u pacientov užívajúcich substráty enzýmu CYP3A astemizol, cisaprid, domperidón, pimozyd 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, ivabradínom 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 zväziť úprava dávkovania a ak je to možné, treba u týchto pacientov sledovať sérové koncentrácie liečiv metabolizovaných prevažne prostredníctvom enzýmu CYP3A.

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

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

Antiarytmiká

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

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

Hydroxychlórochín a chlórochín

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

Kortikosteroidy

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu so systémovými a inhalačnými kortikosteroidmi, ktoré sú primárne metabolizované enzýmom CYP3A, sa vyžaduje opatrnosť z dôvodu potenciálneho zvýšenia systémovej expozície kortikosteroidom. V prípade súbežného používania je nutné pacientov dôkladne sledovať z hľadiska nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov.

Perorálne antidiabetiká/inzulín

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

Priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants - DOACs)

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

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil a vardenafil

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

Teofylín, karbamazepín

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

Tolterodín

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

Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

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

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

Iné liekové interakcie

Aminoglykozidy

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

Kolchicín

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

Digoxín

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

Zidovudín

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

Fenytoín a valproát

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

Obojsmerné liekové interakcie

Atazanavir

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

Blokátory kalciového kanála

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

Itrakonazol

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

Sakvinavir

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

b. Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií

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

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			Celulitída ¹ , kandidóza, gastroenteritída ² , infekcia ³ , vaginálna infekcia	Pseudomembranózna kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, neutropénia ⁴ , trombocytémia ³ , eozinofília ⁴	Agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia ¹ , hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia, znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Nespavosť	Úzkosť, nervozita ³	Psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, abnormálne sny, mánia
Poruchy nervového systému		Porucha vnímania chuti, bolesť hlavy	Strata vedomia ¹ , dyskinéza ¹ , závrat, ospalosť ⁶ , tras	Kŕče, strata schopnosti vnímať chuť, porucha čuchu, strata čuchu, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, porucha sluchu, tinnitus	Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zastavenie srdca ¹ , atriálna fibrilácia ¹ , predĺženie QT intervalu na EKG ⁷ , extrasystoly ¹ , palpitácie	<i>Torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikulárna tachykardia ⁷ , fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Vazodilatácia ¹		Krvácanie ⁸
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma ¹ , epistaxa ² , pľúcna embólia ¹	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka ⁹ , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	Ezofagitída ¹ , refluxná choroba pažeráka ² , gastritída, proktalgia ² , stomatitída, glositída, abdominálna distenzia ⁴ ,	Akútna pankreatitída, zmena sfarbenia jazyka, zmena sfarbenia zubov

			zápcha, sucho v ústach, grganie, flatulencia	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene	Cholestáza ⁴ , hepatitída ⁴ , zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie gamaglutamyltransferázy ⁴	Zlyhanie pečene ¹⁰ , hepatocelulárna žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, nadmerné potenie	Bulózna dermatitída ¹ , pruritus, žihľavka, makulopapulárna vyrážka ³	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵ , toxická epidermálna nekrolýza ⁵ , lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalové spazmy ³ , muskuloskeletálna stuhnutosť ¹ , myalgia ²	Rabdomyolýza ^{2, 11} , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ¹ , zvýšenie hladiny močoviny v krvi ¹	Zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Flebitída v mieste podania injekcie ¹	Bolesť v mieste podania injekcie ¹ , zápal v mieste podania injekcie ¹	Nevoľnosť ⁴ , horúčka ³ , asténia, bolesť na hrudníku ⁴ , triaška ⁴ , únava ⁴	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Abnormálny pomer albumínu a globulínu ¹ , zvýšenie alkalickéj fosfatázy ⁴ , zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi ⁴	Zvýšenie INR ⁸ , predĺženie protrombínového času ⁸ , abnormálne sfarbenie moču

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

² NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s riadeným uvoľňovaním

³ NR hlásené iba pre liekovú formu granulát na perorálnu suspenziu

⁴ NR hlásené iba pre liekovú formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

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

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

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

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

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

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

d. *Pediatrická populácia*

Klinické skúšania sa uskutočnili u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, ktorým sa podával klaritromycín vo forme suspenzie. Preto deti mladšie ako 12 rokov majú užívať klaritromycín vo forme suspenzie. Dostatočné údaje na stanovenie dávkovacej schémy intravenózne formy klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov nie sú k dispozícii.

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

e. *Ďalšie osobitné skupiny pacientov*

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

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

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

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t. j. najvyššia a najnižšia hraničná hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí dostávali 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, mali 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 pacientov, ktorí užívali 4 000 mg denne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

V prípade predávkovania sa má podávanie intravenózne formy klaritromycínu (prášok na infúzný koncentrát) ukončiť a majú sa začať všetky príslušné podporné opatrenia.

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

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

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

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Iné mikroorganizmy

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobaktérie

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC), zložený z: *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare*

Tvorba betalaktamázy nemá vplyv na aktivitu klaritromycínu.

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

Helikobakter

Helicobacter pylori

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

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

Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy

Streptococcus agalactiae

Streptokoky skupiny C, F, G

Viridujúce streptokoky

Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Anaeróbnne grampozitívne mikroorganizmy

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Anaeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy

Bacteroides melaninogenicus

Spirochéty

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Kampylobakter

Campylobacter jejuni

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

Klaritromycín bol v mnohých modelových experimentálnych infekciách u zvierat dva- až desaťkrát účinnejší ako erytromycín. Bol napríklad účinnejší ako erytromycín na systémovú infekciu u 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 difúzy 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 (\leq)	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 \leq 0,25 µg/ml bola stanovená ako hraničná hodnota citlivosti Ústavom pre klinické a laboratórne štandardy (CLSI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia, biotransformácia a eliminácia

Zdraví jedinci

V klinickej štúdií sa u dobrovoľníkov sledovala jednorazová intravenózna dávka klaritromycínu. Podalo sa 75 mg, 125 mg, 250 mg alebo 500 mg v objeme 100 ml ako 30-minútová infúzia a 500 mg, 750 mg alebo 1 000 mg v objeme 250 ml ako 60-minútová infúzia. Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) materskej molekuly dosahovala od 5,16 µg/ml po dávke 500 mg do 9,40 µg/ml po dávke 1 000 mg (60-minútová infúzia). Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) 14-hydroxymetabolitu dosahovala od 0,66 µg/ml po dávke 500 mg do 1,06 µg/ml po dávke 1 000 mg (60-minútová infúzia).

Priemerný polčas terminálnej fázy materskej molekuly v plazme bol závislý od dávky a pohyboval sa v rozmedzí od 3,8 hodiny po dávke 500 mg do 4,5 hodiny po dávke 1 000 mg (60-minútová infúzia). Priemerný plazmatický polčas 14-hydroxymetabolitu preukázal nárast závislý od dávky a pohyboval sa v rozmedzí od 7,3 hodiny po dávke 500 mg do 9,3 hodiny po dávke 1 000 mg (60-minútová infúzia). V prípade materskej molekuly sa priemerná plocha pod krivkou koncentrácia vs. čas (AUC) v závislosti od dávky nelineárne zväčšovala od 22,29 h.µg/ml po dávke 500 mg do 53,26 h.µg/ml po dávke 1 000 mg. Priemerná plocha pod krivkou koncentrácia vs. čas (AUC) u 14-hydroxymetabolitu sa pohybovala od 8,16 h.µg/ml po dávke 500 mg do 14,76 h.µg/ml po dávke 1 000 mg (60-minútová infúzia).

V klinickej štúdií s opakovanými dávkami sa jedincom počas 7 dní podávali infúzie 125 mg a 250 mg klaritromycínu v konečnom objeme 100 ml počas 30 minút alebo 500 mg a 750 mg v konečnom objeme 250 ml počas 60 minút. Dávky sa podávali v 12-hodinových intervaloch.

V tejto štúdii sa priemerná maximálna koncentrácia klaritromycínu v rovnovážnom stave (C_{max}) zvyšovala od 5,5 $\mu\text{g/ml}$ po dávke 500 mg do 8,6 $\mu\text{g/ml}$ po dávke 750 mg. Priemerné zdanlivé terminálne polčasy boli 5,3 hodiny po 60-minútovej infúzii 500 mg dávky a 4,8 hodiny po 60-minútovej infúzii 750 mg dávky.

Priemerná koncentrácia v rovnovážnom stave (C_{max}) 14-hydroxymetabolitu stúpala od 1,02 $\mu\text{g/ml}$ po dávke 500 mg až po 1,37 $\mu\text{g/ml}$ po dávke 750 mg. Priemerné polčasy terminálnej fázy tohto metabolitu boli 7,9 hodiny pre dávkovaciu skupinu 500 mg a 5,4 hodiny pre dávkovaciu skupinu 750 mg. Nezistil sa žiadny trend závislý od dávky.

Pri perorálnom podávaní 250 mg dvakrát denne sa maximálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave dosiahli za 2 až 3 dni (priemerne 1 $\mu\text{g/ml}$ pre klaritromycín a 0,6 $\mu\text{g/ml}$ pre 14-hydroxyklaritromycín). Polčasy eliminácie materskej molekuly boli 3 až 4 hodiny a polčasy eliminácie jej 14-hydroxymetabolitu 5 až 6 hodín). Pri perorálnom podávaní 500 mg dvakrát denne sa hodnoty C_{max} klaritromycínu v rovnovážnom stave klaritromycínu a jeho 14-hydroxymetabolitu dosiahli po piatich dávkach. Po piatej a siedmej dávke bola C_{max} klaritromycínu v rovnovážnom stave v priemere 2,7 a 2,9 $\mu\text{g/ml}$, a C_{max} jeho 14-hydroxymetabolitu v rovnovážnom stave bola v priemere 0,88 a 0,83 $\mu\text{g/ml}$. Polčas materskej molekuly pri 500 mg dávke bol 4,5 až 4,8 hodiny, zatiaľ čo pre 14-hydroxyklaritromycín 6,9 až 8,7 hodiny. V rovnovážnom stave sa hladiny 14-hydroxyklaritromycínu nezvyšovali priamoúmerne s dávkou klaritromycínu a zdanlivé polčasy klaritromycínu a jeho 14-hydroxymetabolitu mali rastúci trend pri vyšších dávkach. Toto nelineárne farmakokinetické správanie sa klaritromycínu spolu s celkovým poklesom tvorby 14-hydroxylovaných a N-demetylovaných produktov pri vyššom dávkovaní naznačuje, že metabolizmus klaritromycínu je vo vysokých dávkach saturovaný.

Hlavným metabolitom v ľudskej plazme bol 14-hydroxyklaritromycín s maximálnou koncentráciou 0,5 $\mu\text{g/ml}$ po perorálnej dávke 250 mg a 1,2 $\mu\text{g/ml}$ po perorálnej dávke 1200 mg. U ľudí sa po podaní jednorazovej perorálnej dávky 250 mg alebo 1200 mg klaritromycínu vylúčilo močom 37,9 % pri nižšej a 46 % pri vyššej dávke. Vylučovanie stolicou bolo pri týchto dávkach 40,2 % a 29,1 % (vrátane jediná s jedinou vzorkou stolice obsahujúcou 14,1 %).

Pacienti

Klaritromycín a jeho 14-hydroxymetabolit sa rýchlo distribuuju v telesných tkanivách a tekutinách. Príklady tkanivových a sérových koncentrácií u ľudí sú uvedené v tabuľke.

Koncentrácia (po dávke 250 mg každých 12 hodín)		
Typ tkaniva	Tkanivo ($\mu\text{g/g}$)	Sérum ($\mu\text{g/ml}$)
Tonzily	1,6	0,8
Plúca	8,8	1,7

Pacienti s mykobakteriálnymi infekciami

Hoci v súčasnosti nie sú dostupné údaje o podávaní klaritromycínu pri mykobakteriálnych infekciách, existujú farmakokinetické údaje o použití klaritromycínu vo forme tabliet u pacientov s týmito infekciami.

Rovnovážne koncentrácie klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu zaznamenané po podávaní zvyčajných dávok klaritromycínu dospelým pacientom s HIV infekciou boli podobné ako rovnovážne koncentrácie zaznamenané u zdravých jedincov. Avšak pri vyšších dávkach, ktoré môžu byť potrebné na liečbu mykobakteriálnych infekcií, boli koncentrácie klaritromycínu omnoho vyššie ako tie, ktoré sa zisťujú pri zvyčajnom dávkovaní. Polčas eliminácie sa zdal pri týchto vyšších dávkach predĺžený v porovnaní so zvyčajným dávkovaním u zdravých jedincov. Vyššie koncentrácie a dlhšie polčasy eliminácie klaritromycínu pozorované pri týchto dávkach sú dané jeho známou nelineárnou farmakokinetikou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Intravenózna LD₅₀ klaritromycínu u myší, stanovená na základe dvoch separátnych štúdií, bola 184 mg/kg a 227 mg/kg, čo bolo niekoľkokrát vyššie ako LD₅₀ u potkanov (64 mg/kg). Tieto hodnoty boli nižšie ako hodnoty získané po podaní lieku myšiam inými spôsobmi. U oboch druhov boli znaky toxicity znížená aktivita, ataxia, záškľby, tremor, dyspnoe a kŕče.

U myší, ktoré prežili v štúdií, v ktorej sa dosiahla LD₅₀ 184 mg/kg, nepreukázali pitevné a histopatologické vyšetrenia žiadne zmeny spojené s podávaním intravenózneho klaritromycínu.

Avšak v iných štúdiách na myšiach a potkanoch sa u niektorých akútne uhynutých zvierat zistili závažné nálezy naznačujúce pľúcny edém spolu s ostrovčekovým až difúznym tmavočerveným zafarbením pľúcnych lalokov. Hoci liečivo vyvolalo podobné účinky u myší aj potkanov, pre potkany bolo omnoho toxickejšie. Presný mechanizmus toxicity sa nepodarilo určiť. Hoci prejavy akútnej toxicity naznačovali postihnutie centrálného nervového systému, pitvy preukázali u niektorých myší a potkanov závažné pľúcne zmeny.

Akútna toxicita niektorých metabolitov po intravenóznom podaní sa hodnotila na myšiach a je zhrnutá v nasledujúcej tabuľke:

Zlúčenina	LD ₅₀ (mg/kg)
Materská molekula	184 a 227
M ₁ metabolit (demetyl)	200
M ₄ metabolit (dekladinozyl)	256
M ₅ metabolit (izohydroxy)	337

Prejavy toxicity zahŕňali spomalenie pohybov, respiračnú insuficienciu a klonické kŕče. Je zrejmé, že prejavy toxicity týchto metabolitov sú kvalitou aj stupňom porovnateľné s prejavmi toxicity klaritromycínu.

Akútne podráždenie žilovej steny

Potenciálna možnosť iritácie žilovej steny roztokmi intravenózneho klaritromycínu sa sledovala na marginálnej ušnej žile králikov. Táto štúdia preukázala, že podanie jednorazových dávok aj vo vysokých koncentráciách (7,5 až 30 mg/ml) je len mierne dráždivé.

Subakútna toxicita

Vykonal sa 1-mesačné štúdie subakútnej toxicity pri intravenóznom podaní s dávkami 15, 50 a 160 mg/kg/deň na potkanoch a 5, 15 a 40 mg/kg/deň na opiciach. Najvyššie dávky použité v štúdiách na zistenie rozsahu na potkanoch (rozsah 20 až 640 mg/kg/deň) a na opiciach (rozsah 5 až 80 mg/kg/deň) boli systémovo toxické pre pečeň, biliárny systém a obličky. Sú to rovnaké cieľové orgány ako v štúdiách, kde sa klaritromycín podával perorálne.

Výskyt závažnej iritácie žilovej steny počas jednomesačného podávania 160 mg/kg potkanom a 40 mg/kg opiciam vylúčil použitie dávok dostatočne vysokých na vyvolanie jasne demonštrovateľnej toxicity pre cieľové orgány. Toto sa nepodarilo eliminovať napriek úsiliu o maximalizáciu dávky zvýšením objemu infúzie a znížením rýchlosti infúzie.

Dávky, ktoré v jednomesačných štúdiách subakútnej toxicity nevyvolali žiadny účinok, boli 50 mg/kg/deň u potkanov a 15 mg/kg/deň u opíc, a to kvôli akútnej žilovej iritácii pri vyšších dávkach.

Embryotoxicita u potkanov

Potkanom sa do chvostovej žily podalo 15, 50 a 160 mg/kg/deň klaritromycínu. Signifikantné prejavy toxicity pre matku sa objavili pri dávke 160 mg/kg/deň (zníženie prírastku na hmotnosti a znížený príjem potravy) a pri dávke 50 mg/kg/deň (znížený príjem potravy). Lokálne účinky klaritromycínu zahŕňali opuch, podliatinu, nekrózu a nakoniec stratu časti chvosta u zvierat pri podaní vysokých dávok. Nezaznamenal sa žiadny vplyv na implantačné miesta alebo resorpciu. Nezaznamenali sa

žiadne kostrové alebo orgánové abnormality súvisiace s podaním liečiva, okrem výskytu samčích plodov s nezostúpenými semenníkmi úmerné dávke. Takže napriek výraznej toxicite pre matku, manifestujúcej sa žilovou iritáciou, zníženým príjmom potravy a znížením prírastku na hmotnosti sa nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity, embryoletality alebo teratogenity pri akýchkoľvek dávkach.

Embryotoxicita u králikov

Skupinám brezivých králikov sa intravenózne podával klaritromycín v dávkach 3, 10 a 30 mg/kg/deň. Jedna samica, ktorej sa podávala dávka 3 mg/kg/deň, uhynula na 29. deň. Žilová iritácia sa zaznamenala v kontrolnej skupine a vo všetkých skupinách s klaritromycínom. Incidencia a závažnosť podráždenia boli priamoúmerné koncentrácii liečiva v infúzii. Prejavy toxicity pre matku sa vyvolali dávkou 30 mg/kg/deň (zníženie prírastku na hmotnosti a znížený príjem potravy). Incidencia potratov bola v skupine s dávkou 30 mg/kg/deň signifikantne vyššia ako v kontrolnej skupine, ale všetky potratené plody boli makroskopicky normálne. Dávka, ktorá nebola toxická pre matku bola 10 mg/kg/deň a dávka netoxická pre plod bola 30 mg/kg/deň.

Embryotoxicita u opíc

Klaritromycín vyvolával straty embryí u opíc, ak sa počínajúc 20. dňom gestácie podával približne desaťnásobok hornej hranice bežnej perorálnej dávky pre človeka (500 mg dvakrát denne). Tento účinok sa pripisuje toxicite liečiva pre matku pri veľmi vysokých dávkach. V ďalšej štúdií u gravidných opíc pri 2,5 až 5-násobku zvyčajnej maximálnej dávky (500 mg dvakrát denne) sa neobjavilo žiadne zvláštne riziko pre embryo.

Mutagenita

Štúdie na hodnotenie mutagénneho potenciálu klaritromycínu sa vykonali na neaktivovaných a aktivovaných pečňových mikrozómoch potkanov (Amesov test). Výsledky týchto štúdií nepreukázali žiadny mutagénny potenciál klaritromycínu pri koncentráciách $\leq 25 \mu\text{g}$ na Petriho misku. Pri koncentrácii $50 \mu\text{g}$ na Petriho misku bolo liečivo toxické pre všetky testované kmene.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina laktobiónová
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Podmienky uchovávania rekonštituovaného a nariedeného lieku

Východiskový roztok je stabilný 24 hodín pri teplote 25 °C a 48 hodín pri teplote 5 °C. Vzhľadom na možnú bakteriálnu kontamináciu sa odporúča východiskový roztok použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická a fyzikálna stabilita finálneho infúzneho roztoku je 6 hodín pri teplote 25 °C a 48 hodín pri teplote 5 °C. Vzhľadom na možnú bakteriálnu kontamináciu sa odporúča použiť finálny infúzny roztok okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote 15 °C – 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

1 injekčná liekovka z priehľadného skla s gumenou zátkou s vyklápacím viečkom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Príprava finálneho infúzneho roztoku:

- Východiskový roztok klaritromycínu na intravenózne použitie sa pripraví pridaním 10 ml vody na injekciu do injekčnej liekovky s práškom na infúzny roztok. Použiť sa musí výhradne voda na injekciu, pretože iné rozpúšťadlá môžu spôsobiť precipitáciu. Nepoužívajte rozpúšťadlá obsahujúce konzervačné látky alebo anorganické soli.
- Ak sa KLACID I.V. nariedi podľa predchádzajúceho návodu, východiskový roztok obsahuje účinnú koncentráciu konzervačných látok a obsah klaritromycínu je 50 mg/ml roztoku.
- Tesne pred podaním pridajte východiskový roztok (500 mg v 10 ml vody na injekciu) k 250 ml jedného z nasledujúcich rozpúšťadiel:
5 % glukóza v Ringerovom roztoku s laktátom, 5% glukóza, Ringerov roztok s laktátom, 5% glukóza v 0,3% NaCl, Normosol-M v 5% glukóze, Normosol-R v 5% glukóze, 5% glukóza v 0,45% NaCl, fyziologický roztok.
- K roztoku klaritromycínu na intravenózne použitie sa nesmie pridať žiadny iný liek ani chemická látka.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

15/0010/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. mája 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024