

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fromilid  
125 mg/5 ml granulát na perorálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 25 mg klaritromycínu.  
5 ml suspenzie (1 perorálna striekačka) obsahuje 125 mg klaritromycínu.

Pomocné látky so známym účinkom v 1 ml pripravenej suspenzie:

	25 mg/ml granulát
sacharóza	331,0 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.

Biely až takmer biely, jemný, nerovnomerný granulát s banánovou vôňou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikácie

Klaritromycín je indikovaný na liečbu infekcií vyvolaných citlivými mikroorganizmami. Medzi tieto infekcie patria:

- infekcie horných dýchacích ciest (tonzilofaryngitída, otitis media, akútna sinusitída),
- infekcie dolných dýchacích ciest (akútna bronchitída, akútne exacerbovaná chronická bronchitída, v komunitе získaná pneumónia a atypická pneumónia),
- infekcie kože a podkožných tkanív,
- infekcie vyvolané mykobaktériami (*Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*) a prevencia diseminácie týchto infekcií u pacientov s AIDS,
- eradikácia baktérie *Helicobacter Pylori* u pacientov s dvanástnikovým alebo žalúdočným vredom (vždy v kombinácii s inými liekmi).

Fromilid granulát na perorálnu suspenziu je indikovaný deťom vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania, týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

## 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Deti mladšie ako 12 rokov zvyčajne užívajú 15 mg/kg telesnej hmotnosti denne rozdelených do dvoch dávok. Boli vykonané klinické skúšky s použitím klaritromycínu perorálnej suspenzie u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov. Preto by deti mladšie ako 12 rokov mali užívať klaritromycín granulát na perorálnu suspenziu.

Na liečbu a prevenciu diseminácie infekcie vyvolanej baktériou *Mycobacterium avium complex* u detí, sa podáva 15 mg/kg denne rozdelených do dvoch dávok. Maximálna denná dávka u detí je 1 g. Liečba infekcie *Mycobacterium avium complex* je dlhodobá. U detí mladších ako 6 mesiacov a u detí infikovaných baktériou *Mycobacterium avium complex* neboli vykonané žiadne štúdie o účinnosti a bezpečnosti klaritromycínu.

Po užití suspenzie sa deťom odporúča zapíť ju tekutinou. Perorálna suspenzia obsahuje drobné granuly, ktoré sa neodporúča žuvať pre ich horkú chuť. Priložená je perorálna striekačka s rozsahom 1 ml až 5 ml, delená po 1,25 ml, ktorá je určená na aplikáciu. Jedna plná striekačka obsahuje 5 ml suspenzie obsahujúcej 125 mg klaritromycínu. Striekačka sa má vymyť vodou po každom použití.

Dávky pre pediatrickú prax závisia od telesnej hmotnosti. Tabuľka určuje dávkové rozpätie:

Telesná hmotnosť dieťaťa	Dávka perorálnej suspenzie v ml (striekačka)	Dávka v mg
8 kg	2,5 ml (½) dvakrát denne	62,5 mg
16 kg	5 ml (1) dvakrát denne	125 mg
24 kg	7,5 ml (1 ½) dvakrát denne	187,5 mg
33 kg	10 ml (2) dvakrát denne	250 mg

Liečba zvyčajne trvá od 5 do 10 dní.

### *Porucha funkcie pečene*

Pri miernej a strenej závažnej poruche funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, pokiaľ je funkcia obličiek normálna.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min je potrebné dávku klaritromycínu znížiť o polovicu, t. j. na 250 mg jedenkrát denne alebo 250 mg dvakrát denne u závažnejších infekcií. Liečba u takýchto pacientov nemá trvať dlhšie ako 14 dní.

### Spôsob podávania

#### *Rekonštitúcia suspenzie*

Pre prípravu 60 ml suspenzie (125 mg/5 ml), potrebujete 42 ml čistej alebo prevarenej a ochladenej vody. Potraste fľaškou, aby sa uvoľnili granule. Do fľašky pridajte asi ½ požadovaného objemu vody. Fľašku okamžite silno pretrepte, aby sa všetky granuly rozpustili a potom pridajte zvyšnú vodu. Okamžite dobre pretrepte. Množstvo pripravenej suspenzie musí dosiahnuť vyznačenú čiaru na fľaške. Rekonštituovaná suspenzia je homogénna, žltobiela s banánovou vôňou.

## 4.3. Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, iné makrolidy 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 liekov je kontraindikované: astemizol, cisaprid, domperidón, pimoqid, terfenadín, pretože to 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, ivabradínom alebo ranolazínom je kontraindikované.

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

Klaritromycín sa, kvôli riziku vzniku myopatie, vrátane rabdomyolýzy, nesmie užívať súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi), ktoré sú extenzívne metabolizované enzýmom CYP3A4 (lovastatín alebo simvastatín). Liečba týmito liečivami sa má počas trvania liečby klaritromycínom prerušiť (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 nesmie podávať pacientom s poruchou elektrolytov (hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou pre riziko predĺženia QT intervalu).

Klaritromycín sa nesmie podávať pacientom so závažným zlyhaním pečene a súčasne poruchou funkcie obličiek.

#### **4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Lekár nemá predpisovať klaritromycín tehotným ženám bez dôkladného zváženia prínosov a rizík, najmä v prvom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.6).

Klaritromycín sa metabolizuje hlavne v pečeni. Preto je pri podávaní tohto antibiotika pacientom s poruchou funkcie pečene potrebná opatrnosť. Opatrnosť je tiež potrebná pri podávaní klaritromycínu pacientom 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 žltáčkou alebo bez nej. Táto hepatálna dysfunkcia môže byť závažná a je zvyčajne reverzibilná. Boli hlásené prípady fatálneho zlyhania pečene (pozri časť 4.8). Je možné, že niektorí z týchto pacientov mali už pre-existujúce ochorenie pečene alebo užívali iné hepatotoxické lieky. Pacientov treba poučiť, aby ukončili liečbu a ohlásili svojmu lekárovi, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek prejavy a príznaky rozvoja ochorenia pečene, ako je anorexia, žltáčka, tmavý moč, pruritus alebo bolesti brucha.

Pseudomembranózna kolitída bola popísaná 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 od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Liečba antibakteriálnymi liečivami mení normálnu flóru hrubého čreva, čo môže viesť k pomnoženiu *C. difficile*. CDAD je potrebné zvážiť u všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytla hnačka následne po užívaní antibiotík. Zdravotnú anamnézu je potrebné zisťovať veľmi starostlivo, pretože prípady výskytu CDAD boli hlásené aj po dvoch mesiacoch po užívaní antibiotík. Z tohto dôvodu je potrebné zvážiť prerušenie liečby klaritromycínom

bez ohľadu na indikáciu. Je potrebné vykonať mikrobiálne vyšetrenie a začať vhodnú liečbu. Je potrebné vyhnúť sa liekom inhibujúcim peristaltiku.

Po uvedení na trh boli zaznamenané hlásenia, týkajúce sa toxicity kolchicínu pri súbežnom užívaní klaritromycínu a kolchicínu, najmä u starších pacientov. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli u pacientov s renálnou insuficienciou. U niektorých 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 ostatných ototoxických liekov, predovšetkým aminoglykozidov, je potrebná opatrnosť. V priebehu a po ukončení liečby má byť vykonávané monitorovanie vestibulárnych funkcií a sluchu.

#### 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 (pozri časť 4.5).

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 výskyt kmeňov *Streptococcus pneumoniae* rezistentných voči makrolidovým antibiotikám je dôležité, aby boli pri predpisovaní klaritromycínu na liečbu komunitnej získanej pneumónie vykonávané testy citlivosti. U nemocnične získaných pneumónií sa má klaritromycín používať iba v kombinácii s ďalšími vhodnými antibiotikami.

Infekcie kože a mäkkých tkanív miernej až strednej závažnosti: Tieto infekcie sú najčastejšie spôsobené *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, pričom obaja pôvodcovia môžu byť rezistentní voči makrolidom. Z tohto dôvodu je dôležité vždy vykonať test citlivosti. V prípadoch, keď nemôžu byť použité beta-laktámové antibiotiká (napr. alergia), majú byť liekmi prvej voľby iné antibiotiká, ako napr. klindamycín. V súčasnosti sa predpokladá, že makrolidy hrajú rolu iba u niektorých infekcií kože a mäkkých tkanív, ako sú infekcie spôsobené *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* a eryzipel a v situáciách, 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 so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic

symptoms)], sa má liečba klaritromycínom okamžite ukončiť a čo najrýchlejšie začať s náležitou liečbou.

Opatrnosť je potrebná, ak je klaritromycín podávaný súbežne s liekmi, ktoré indukujú enzýmy cytochrómu CYP3A (pozri časť 4.5).

Inhibítory HMG-CoA reductázy: Súbežné použitie klaritromycínu a lovastatínu alebo simvastatínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní klaritromycínu s inými statínmi. U pacientov, ktorí súbežne užívajú klaritromycín a statíny bola hlásená rabdomyolýza. Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky myopatie. Ak je súbežné užívanie klaritromycínu a statínov nevyhnutné, je potrebné užiť najnižšie možné dávky statínov. 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 napríklad deriváty sulfonylmočoviny) a/alebo inzulínu môže viesť k významnej hypoglykémii. Odporúča sa starostlivé sledovanie hladín 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). Ak pacienti užívajú súbežne klaritromycín a perorálne antikoagulanciá, je potrebné u nich často monitorovať hodnoty INR a protrombínového času.

Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s priamymi perorálnymi antikoagulanciami, ako sú dabigatran, rivaroxabán, apixabán a edoxabán, 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 selekciu mikroorganizmov rezistentných na liečbu.

Dlhodobé užívanie môže, rovnako ako u ostatných antibiotík, viesť ku kolonizácii so zvýšeným množstvom rezistentných baktérií a mykóz. Ak sa objaví superinfekcia, je nutné zaistiť vhodnú liečbu.

Je nutné dávať pozor na možnosť skříženej rezistencie medzi klaritromycínom a ostatnými makrolidmi, ako aj linkomycínom a klindamycínom.

Nie je dostatok skúseností s účinkom a bezpečnosťou klaritromycínu u detí mladších ako 6 mesiacov. Neboli vykonané žiadne štúdie účinnosti a bezpečnosti použitia klaritromycínu u detí mladších ako 6 mesiacov a u detí mladších ako 20 mesiacov infikovaných baktériami komplexu *Mycobacterium avium*.

#### **Fromilid 125 mg/5 ml, granulát na perorálnu suspenziu, obsahuje 1,65 g sacharózy/5 ml prípravku.**

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nemajú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 6,62 g sacharózy v 20 ml pripravenej perorálnej suspenzie. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s *diabetes mellitus*.

#### **4.5. Liekové a iné interakcie**

**Použitie nasledujúcich liečiv je prísne kontraindikované z dôvodu možnosti výskytu závažných liekových interakcií:**

#### Astemizol, cisaprid, domperidón, pimozid a terfenadín

U pacientov súbežne liečených klaritromycínom a cisapridom boli hlásené zvýšené hladiny cisapridu. To môže mať za následok predĺženie QT intervalu a vznik srdcových arytmií vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes*. Podobné účinky sa pozorovali u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín a pimozid (pozri časť 4.3).

Zaznamenalo sa, že makrolidy narúšajú metabolizmus terfenadínu, čo vedie k zvýšeným hladinám terfenadínu, ktoré boli v ojedinelých prípadoch spájané so vznikom srdcových arytmií, akými sú 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 zvýšeniu hladiny kyslého metabolitu terfenadínu v sére a k predĺženiu QT intervalu, ktoré nevedlo ku klinicky zistiteľnému účinku. Podobné účinky sa pozorovali pri súbežnom podávaní astemizolu a iných makrolidov.

#### Ergotamín/dihydroergotamín

Hlásenia z obdobia po uvedení lieku na trh svedčia o tom, že súbežné podávanie klaritromycínu s ergotamínom alebo dihydroergotamínom súviselo 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).

#### Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

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

Pri predpisovaní klaritromycínu so statínmi je potrebná 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. fluvastatín). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky myopatie.

### **Vplyv iných liekov na klaritromycín**

Lieky, 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, pretože jeho hladiny môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A klaritromycínom (pozri tiež príslušný Súhrn charakteristických vlastností podávaného induktora CYP3A4). Súbežné podávanie rifabutínu a klaritromycínu malo za následok zvýšené hladiny rifabutínu a znížené hladiny klaritromycínu v sére a následne zvýšené riziko uvečitídy.

O nasledujúcich liečivách je známe, alebo sa o nich 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 systému metabolizmu 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 aktívny. Keďže mikrobiologické účinky klaritromycínu a 14-hydroxyklaritromycínu na rôzne baktérie sú odlišné, potrebný terapeutický účinok môže byť počas súbežného podávania klaritromycínu a induktorov enzýmov narušený.

#### 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 200 mg flukonazolu denne s 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 žiadna úprava dávky klaritromycínu.

#### Ritonavir

Farmakokinetická štúdia preukázala, že sbežné podávanie 200 mg ritonaviru každých 8 hodín a 500 mg klaritromycínu každých 12 hodín viedlo k výraznej inhibícii metabolizmu klaritromycínu. Súbežné podanie ritonaviru viedlo k zvýšeniu hodnoty  $C_{\max}$  klaritromycínu 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 renálnou funkciou nie je nutné dávku klaritromycínu znižovať. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však majú zvážiť nasledovné úpravy dávky: 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 presahujúce 1 g/deň sa nemajú podávať súbežne s ritonavírom.

Podobné úpravy dávky sa majú zvážiť aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek v prípade, keď sa ritonavir používa na podporu farmakokinetiky spolu 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, ktorý je známy tým, že inhibuje CYP3A, a liečiva metabolizovaného prevažne prostredníctvom CYP3A sa môže spájať so zvýšením koncentrácií daného liečiva, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť tak liečebné, ako aj nežiaduce účinky súbežne podávaného liečiva.

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

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

Klaritromycín sa má používať s opatnosťou ak sa súbežne podáva s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi enzýmu CYP3A, najmä ak má substrát CYP3A úzky bezpečnostný profil (napr. karbamazepín) a/alebo ak je substrát týmto enzýmom značne metabolizovaný. U pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín sa môže 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, metylprednisolón, midazolam (intravenózne), omeprazol, perorálne antikoagulanty (napríklad warfarín, rivaroxabán, apixabán), atypické antipsychotiká (napríklad kvetiapín), chinidín, rifabutín, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastín.

Liečivá interagujúce podobnými mechanizmami prostredníctvom iných izoenzýmov v rámci systému cytochrómu P450 zahŕňajú fenytoín, teofylín a valproát.

#### 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 opatnosť, najmä u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pozri časť 4.4).

#### Antiarytmiká

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady *torsades de pointes* vyskytujúce sa pri súbežnom použití klaritromycínu a chinidínu alebo dizopyramidu. Počas súbežného podávania klaritromycínu s týmito liečivami sa má monitorovať 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.

#### Hydroxychlórochín a chlórochín

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

#### 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.

#### Omeprazol

Zdravým dospelým jedincom bol klaritromycín (500 mg každých 8 hodín) podávaný v kombinácii s omeprazolom (40 mg denne). Pri súčasnom 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 s klaritromycínom.

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

Každý z týchto inhibítorov fosfodiesterázy sa minimálne čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP3A a CYP3A môže byť súbežným podávaním klaritromycínu inhibovaný. Súčasné podávanie klaritromycínu so sildenafilom, tadalafilom alebo vardenafilom pravdepodobne povedie k zvýšenej expozícii inhibítora fosfodiesterázy. Je potrebné zväziť zníženie dávky sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu, keď sa tieto liečivá podávajú súčasne s klaritromycínom.



### 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

Metabolizmus tolterodínu je primárne sprostredkovaný izoformou 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 metabolizátori CYP2D6, môže byť v prítomnosti inhibitorov CYP3A, akým je klaritromycín, nutné zníženie dávky tolterodínu.

### Triazolobenzodiazepíny (napr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Keď sa midazolam podával súbežne s tabletami klaritromycínu (500 mg dvakrát denne), hodnota AUC midazolamu sa zvýšila 2,7-násobne po intravenóznom podaní midazolamu a 7-násobne po perorálnom podaní. Súbežnému podávaniu perorálneho midazolamu a klaritromycínu sa treba vyhnúť.

Pri súbežnom podávaní intravenózneho midazolamu a klaritromycínu musí byť pacient starostlivo sledovaný, 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 majú platiť 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 súbežnom podávaní klaritromycínu a triazolamu. Odporúča sa sledovanie pacienta z dôvodu zvýšeného výskytu farmakologických účinkov na CNS.

### 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.

## **Iné liekové interakcie**

### Aminoglykozidy

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

### Kolchicín

Kolchicín je substrát pre CYP3A aj pre efluxný transportér P-glykoproteín (Pgp). Klaritromycín a iné makrolidy sú známe tým, že inhibujú CYP3A a Pgp. Keď sa klaritromycín podáva spolu s kolchicínom, 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). Klaritromycín je známy tým, že inhibuje Pgp. Keď sa klaritromycín podáva spolu s digoxínom, inhibícia Pgp klaritromycínom môže viesť k zvýšenej expozícii digoxínu. 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 mať za následok znížené rovnovážne koncentrácie zidovudínu. Keďže klaritromycín zrejme ovplyvňuje absorpciu súbežne podávaného perorálneho zidovudínu, tejto interakcii sa dá z veľkej miery vyhnúť rozvrhnutím užívania dávok klaritromycínu a zidovudínu tak, aby bol medzi užitím jednotlivých liekov 4-hodinový časový odstup. Táto interakcia sa zrejme neobjavuje u pediatrických pacientov s infekciou HIV užívajúcich klaritromycín vo forme suspenzie spolu so zidovudínom alebo dideoxyinozínom. Táto interakcia je nepravdepodobná v prípade, keď sa klaritromycín podáva formou intravenózneho infúzie.

### Fenytoín a valproát

Vyskytli sa spontánne hlásené alebo publikované prípady interakcií inhibítorov CYP3A, vrátane klaritromycínu, a liečiv, ktoré pravdepodobne nie sú metabolizované prostredníctvom CYP3A (napr. fenytoín a valproát). Keď sa uvedené liečivá podávajú súbežne s klaritromycínom, odporúča sa kontrolovať ich hladiny v sére. Hlásené boli zvýšené hladiny v sére.

## **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 závažnou 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 1000 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, bradyarytmie a laktátová acidóza.

### Itrakonazol

Klaritromycín aj 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.

### Sakvinavir

Klaritromycín aj sakvinavir sú substráty a inhibítory CYP3A a preukázala sa medzi nimi obojsmerná lieková interakcia. Súbežné podávanie klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) a sakvinaviru (mäkké želatínové kapsuly 1 200 mg trikrát denne) 12 zdravým dobrovoľníkom viedlo k hodnotám AUC sakvinaviru v rovnovážnom stave o 177 % vyššie a  $C_{max}$  sakvinaviru v rovnovážnom stave o 187 % vyššie ako pri podávaní samotného sakvinaviru. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klaritromycínu boli približne o 40 % vyššie ako hodnoty pozorované pri podávaní samotného klaritromycínu. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, keď sú tieto dve liečivá podávané súbežne počas obmedzenej doby a v dávkach/liekových formách sledovaných v štúdiách. Pozorovania zo štúdií liekových interakcií sakvinaviru s použitím liekovej formy mäkkých želatínových kapsúl nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri použití tvrdých želatínových kapsúl sakvinaviru. Pozorovania zo štúdií liekových

interakcií so samotným sakvinavírom nemusia zodpovedať účinkom pozorovaným pri liečbe kombináciou sakvinavír/ritonavir. Pri súbežnom podávaní sakvinavíru 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 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 neodporúča bez starostlivého zváženia pomeru prínosu a rizík.

##### *Dojčenie*

Bezpečnosť klaritromycínu pre použitie počas dojčenia na kojencov nebola stanovená. Klaritromycín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka, preto by matky by počas liečby nemali dojčiť. 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

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

#### 4.8. Nežiaduce účinky

##### **a. Súhrn bezpečnostného profilu**

Najčastejšie sa vyskytujúce a časté nežiaduce účinky súvisiace s liečbou klaritromycínom u dospelých a pediatrických pacientov sú bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie a porucha vnímania chuti. Tieto nežiaduce účinky majú zvyčajne miernu intenzitu a zhodujú sa so známym bezpečnostným profilom makrolidových antibiotík (pozri časť 4.8, odsek b).

Počas klinických štúdií sa u pacientov s už existujúcimi mykobakteriálnymi infekciami a u pacientov bez nich nezistil 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 pre perorálnu suspenziu, prášku na injekčný roztok a tabliet s predĺženým uvoľňovaním, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách a v období po uvedení lieku 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  $< 1/100$ )
- neznáme (nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh; z dostupných údajov nie je možné odhadnúť ich výskyt).

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

	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		kandidóza, gastroenteritída <sup>1</sup> , infekcia <sup>2</sup> , vaginálna infekcia	pseudomembranózna kolitída, eryzipel
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, neutropénia <sup>3</sup> , trombocytémia <sup>2</sup> , eozinofília <sup>3</sup>	agranulocytóza, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému <sup>4</sup>		precitlivenosť	anafylaktická reakcia, angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, znížená chuť do jedla	hypoglykémia <sup>5</sup>
Psychické poruchy	nespavosť	úzkosť, nervozita <sup>2</sup> ,	psychotická porucha, stav zmätenosti, depersonalizácia, depresia, dezorientácia, halucinácie, nezvyčajné sny, mánia
Poruchy nervového systému	dysgeúzia, bolesť hlavy	závraty, somnolencia <sup>5</sup> , tremor	kŕče, ageúzia, parosmia, anosmia, parestézia
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, zhoršený sluch, tinitus	hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme <sup>6</sup> , palpitácie	<i>torsades de pointes</i> <sup>6</sup> , ventrikulárna tachykardia <sup>6</sup> , ventrikulárna fibrilácia
Poruchy ciev			Krvácanie <sup>7</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		epistaxa <sup>1</sup>	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka <sup>8</sup> , vracanie, dyspepsia, nauzea, bolesť brucha	gastroezofageálna refluxná choroba <sup>1</sup> , gastritída, proktalgia <sup>1</sup> , stomatitída, glositída, distenzia brucha <sup>3</sup> , 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 <sup>3</sup> , hepatitída <sup>3</sup> , zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy <sup>3</sup>	zlyhanie pečene <sup>9</sup> , hepatocelulárna žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, hyperhidróza	pruritus, urtikária, makulopapulárna vyrážka <sup>2</sup>	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (napr. akútna generalizovaná exantémová

			pustulóza (AGEP), Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>4</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>4</sup> , lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), akné
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalový spazmus <sup>2</sup> , myalgia <sup>1</sup>	rabdomyolýza <sup>1,10</sup> , myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest			renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		malátnosť <sup>3</sup> , pyrexia <sup>2</sup> , asténia, bolesť na hrudníku <sup>3</sup> , triaška <sup>3</sup> , únavas <sup>3</sup>	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi <sup>3</sup> , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi <sup>3</sup>	zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru <sup>7</sup> , predĺženie protrombínového času <sup>7</sup> , abnormálna farba moču

<sup>1</sup> ADR hlásené iba pre formu tablety s predĺženým uvoľňovaním

<sup>2</sup> ADR hlásené iba pre formu granulát na perorálnu suspenziu

<sup>3</sup> ADR hlásené iba pre formu tablety s okamžitým uvoľňovaním

<sup>4, 6, 8, 9</sup> Pozri odsek a)

<sup>5, 7, 10</sup> 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 mnohé sa 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 iné antibiotikum.

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

#### ***d. Pediatrická populácia***

Uskutočnili sa klinické štúdie s pediatrickou suspenziou klaritromycínu u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov. Preto sa u detí mladších ako 12 rokov má používať pediatrická suspenzia klaritromycínu. K dispozícii nie sú dostatočné údaje na odporúčania dávkovacieho režimu pre použitie i.v. foriem klaritromycínu u pacientov mladších ako 18 rokov.

Predpokladá sa, že frekvencia výskytu, typ a závažnosť nežiaducich účinkov sú u detí rovnaké ako u dospelých.

#### ***e. Ďalšie osobitné skupiny pacientov***

##### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

U pacientov s AIDS a iných pacientov s oslabeným imunitným systémom, ktorí boli kvôli mykobakteriálnym infekciám dlhodobo liečení vyššími dávkami klaritromycínu, bolo často ťažké odlíšiť nežiaduce účinky pravdepodobne súvisiace s podávaním klaritromycínu od základných prejavov ochorenia vyvolaného vírusom HIV alebo pridruženého ochorenia.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov liečených celkovými dennými dávkami 1000 mg a 2000 mg klaritromycínu boli: nauzea, vracanie, porucha vnímania chuti, bolesť brucha, hnačka, vyrážka, plynatosť, bolesť hlavy, zápcha, zhoršený sluch, zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT, ) a aspartátaminotransferázy (AST, Serum Glutamic Pyruvate Transaminase SGPT) v sére. Medzi ďalšie nežiaduce účinky s nízkou frekvenciou výskytu patrili dyspnoe, nespavosť a sucho v ústach. Ich výskyt bol u pacientov liečených 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu porovnateľný, ale u pacientov, ktorí boli liečení celkovou dennou dávkou 4 000 mg klaritromycínu, sa zvyčajne vyskytovali asi 3- až 4-krát častejšie.

U týchto pacientov s oslabeným imunitným systémom sa hodnotili laboratórne výsledky analyzovaním týchto hodnôt mimo hraničného rozpätia abnormálnych hladín (t.j. najvyššia a najnižšia hodnota) konkrétneho testu. Na základe týchto kritérií mali asi 2 % až 3 % pacientov, ktorí užívali buď 1 000 mg alebo 2 000 mg klaritromycínu denne, závažne abnormálne zvýšené hladiny AST a ALT a abnormálne nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek. Nižšie percento pacientov v týchto dvoch dávkových skupinách malo takisto zvýšenú koncentráciu močoviny v krvi (Blood Urea Nitrogen levels BUN). U pacientov, ktorí užívali 4 000 mg denne, sa zaznamenal mierne vyšší výskyt abnormálnych hodnôt pri všetkých parametroch, okrem počtu bielych krviniek.

##### 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

Hlásenia naznačujú, že pri požití veľkého množstva klaritromycínu možno očakávať vznik gastrointestinálnych príznakov. U jedného pacienta s bipolárnou poruchou v anamnéze boli po užití 8 gramov klaritromycínu hlásené zmeny mentálneho stavu, paranoidné správanie, hypokaliémia a hypoxémia.

##### Liečba

Nežiaduce účinky sprevádzajúce predávkovanie sa musia liečiť rýchlym vylúčením nevstrebateľného lieku a zavedením podporných opatrení. Podobne ako u iných makrolidových antibiotík sa nedá očakávať, že by hemodialýza alebo peritoneálna dialýza výraznejšie ovplyvnila sérové hladiny klaritromycínu.

V prípade predávkovania klaritromycínom v i.v. forme (prášok pre prípravu injekčného roztoku) by mala byť liečba prerušená a majú byť zahájené vhodné podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

Klaritromycín je makrolidové antibiotikum. Makrolidy sa reverzibilne viažu na P-miesto ribozomálnej podjednotky 50S a inhibujú proteosyntézu. To má za následok narušenie normálnej funkcie bakteriálnej bunky. Vzhľadom na odlišnú štruktúru eukaryotických ribozómov, nedochádza k väzbe makrolidov na ľudské ribozómy, čo je pravdepodobne príčinou veľmi nízkej toxicity makrolidov na ľudské bunky. V niektorých baktériách súťažia chloramfenikol a linkozamidy s makrolidmi o väzbu na P-miesta, čo má za následok antagonistický účinok.

Primárny účinok makrolidov je bakteriostatický. Ich účinok je závislý od dávky makrolidu, množstva baktérií a štádia životného cyklu baktérie v čase podania antibiotika. Tak ako iné makrolidy, klaritromycín môže pôsobiť tiež baktericídne. Baktericídny účinok má na *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* a *Moraxella catarrhalis*. Výskumy s makrolidmi ukázali, že najlepším indikátorom účinku makrolidov je čas, kedy je sérová koncentrácia nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC).

#### Antibakteriálna účinnosť

Klaritromycín má bakteriostatický a baktericídny účinok proti množstvu klinicky významným aeróbnym, anaeróbnym alebo fakultatívne anaeróbnym grampozitívnym a gramnegatívnym mikroorganizmom a iným baktériám (mykoplazmy, ureoplazmy, chlamýdie, legionely) a atypické mykobaktérie.

**Tabuľka 1:** Baktérie citlivé na klaritromycín

<b>Aeróbné grampozitívne baktérie</b>	<b>Aeróbné gramnegatívne baktérie</b>	<b>Anaeróbné baktérie</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Bordetella pertussis</i>	<b>Grampozitívne baktérie</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>S. aureus</i> citlivý na meticilín	<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<b>Gramnegatívne baktérie</b>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Ostatné mikroorganizmy</b>		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		
<i>Borrelia burgdorferi</i>		
<i>Mycobacterium avium complex</i>		
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		
<i>Mycobacterium chelonae</i>		
<i>Mycobacterium kansasii</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		

Kmene *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermis*, ktoré sú citlivé na penicilín a erytromycín sú tiež citlivé na klaritromycín. Ak sú rezistentné voči erytromycínu sú tiež rezistentné voči klaritromycínu. Klaritromycín je účinný proti streptokokom skupiny A, B, C, G a *S. bovis*. Kmene *S. pneumoniae* sú citlivé na klaritromycín aj keď sú rezistentné voči erytromycínu. Enterokoky sú zvyčajne rezistentné voči klaritromycínu. Klaritromycín je zvyčajne najúčinnnejší makrolidovým antibiotikom proti *Bacillus* spp. (MIC<sub>90</sub> je 0,12 µg/ml).

Klaritromycín je účinný alebo stredne účinný proti *Campylobacter* spp. a je účinnejší ako erytromycín proti *Helicobacter pylori*. U gramnegatívnych baktérií je klaritromycín účinný hlavne proti *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* a *Moraxella catarrhalis*. V porovnaní s erytromycínom je účinnejší proti *H. influenzae*, čo platí hlavne pre jeho metabolit 14-hydroxyklaritromycín, ktorý je približne dvakrát účinnejší proti tejto baktérii ako samotný klaritromycín.

Klaritromycín nie je účinný proti *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., ani proti meticilín rezistentným *S. aureus*.

Je účinný proti grampozitívnym anaerómom, ako *Clostridia* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp. a *Propionibacterium* spp. Je účinný aj proti *Bacteriodes* spp.

Klaritromycín je najúčinnnejším makrolidovým antibiotikom proti *Chlamydia trachomatis* a *C.pneumoniae*. Je tiež účinný proti *Mycoplasma pneumoniae* a *Ureaplasma urealyticum*. *Mycoplasma hominis* je rezistentná voči klaritromycínu a erytromycínu. Klaritromycín je účinný proti celému radu mykobaktérií okrem *Mycobacterium tuberculosis*. Spomedzi všetkých makrolidových antibiotík je najúčinnnejší proti *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium fortuitum* a *Mycobacterium chelonae*. Účinkuje tiež proti *Mycobacterium kansasii* a *Mycobacterium leprae*.

U treponém je účinný proti *Borrelia burgdorferi*, avšak účinnosť proti *Treponema pallidum* nie je známa.

Klaritromycín v kombinácii s metabolitom 14-hydroxyklaritromycínom má synergický účinok proti *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*. a niektorým streptokokom a stafylokokom.

#### Hraničné hodnoty

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

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

Na určenie citlivosti klaritromycínu sa používajú štandardizovaný postup založený na dilučnej metóde. Mikroorganizmus je citlivý na klaritromycín, ak jeho MIC je ≤ 2 µg/ml, stredne citlivý ak MIC je 4 µg/ml, a rezistentný ak MIC je ≥ 8 µg/ml. *H. influenzae* sa považuje za citlivý, ak jeho MIC je ≤ 8 µg/ml. Kontrolným mikroorganizmom v tejto štandardizovanej procedúre je *S. aureus* ATCC 29213, ktorého MIC má byť od 0,12 µg/ml do 0,5 µg/ml.

Je veľa metód na testovanie citlivosti mykobaktérií a *H. pylori*, ktoré nie sú štandardizované.

#### Účinok klaritromycínu na črevnú mikroflóru

Účinok na črevnú mikroflóru bol zisťovaný u zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali klaritromycín v dávke 250 mg dvakrát denne 7 dní. V priebehu tejto štúdie neboli zaznamenané významné zmeny v počte stafylokokov, mikokokov, enterokokov, aeróbných difteroidov, anaeróbných kokov, eubaktérií, klostrídií a mikroorganizmov rodu *Veillonella*. Rast kolónií streptokokov, gramnegatívnych



črevných baktérií, laktobacilov, bifidobaktérií a *Bacterioides* spp. bol stredne inhibovaný. U dvoch dobrovoľníkov došlo k pomnoženiu *Candida albicans*.

#### Rezistencia voči makrolidovým antibiotikám

Rezistencia pneumokokov voči makrolidom v Európe rastie, pohybuje sa v rozsahu 2,7 % až 40,6 % v roku 1996. Na Slovensku to bolo 4,6 % v roku 1998. Rezistencia *S. pyogenes* je väčšinou nižšia ako 5 %. Na Slovensku to bolo okolo 5,8 % v roku 1998. V tom istom roku bola rezistencia *S. aureus* voči erytromycínu 6,9 %. Rezistencia *H. influenzae* voči azitromycínu a možno aj klaritromycínu je na Slovensku do 3,6 %. Rezistencia *M. catarrhalis* a *C. dyptheriae* je zriedkavá. Rezistencia sa vyskytuje veľmi zriedkavo u mykoplaziem a *Chlamydia pneumoniae*. Vysoký stupeň skríženej rezistencie je medzi erytromycínom a klaritromycínom, čo v praxi znamená, že baktérie rezistentné *in vitro* voči erytromycínu sa považujú za rezistentné aj voči klaritromycín pokiaľ sa neurobí antibiogram.

Primárna rezistencia gramnegatívnych baktérií, ako sú enterobaktérie, *Pseudomonas* spp. a *Acinetobacter* spp. je pravdepodobne založená na relatívnej nepriepustnosti vonkajšej bunkovej steny baktérie pre antibiotiká. Získané mechanizmy rezistencie baktérií voči makrolidom sú nasledovné:

- zvýšený eflux antibiotika z baktérie (*S. epidermidis*).
- enzýmová inaktivácia (esterázy, fosfotransferázy, *E. coli*, *P. aeruginosa*).
- zmena cieľového miesta, na ktoré sa makrolidové antibiotikum naviaže (najčastejšie sa vyskytujúci mechanizmus).

Rezistencia môže byť konštitučná alebo indukovaná. Konštitučná rezistencia predstavuje skríženú rezistenciu voči všetkým makrolidom, vrátane linkozoamidov a streptomycínu typu B (MLS<sub>B</sub>). Pri indukovanej rezistencii sú bakteriálne kmene rezistentné len voči makrolidom, ktoré majú 14-členný laktónový kruh (erytromycín, roxitromycín, klaritromycín) a 15-členný (azitromycín), ale nie sú rezistentné voči 16-členným makrolidovým antibiotikám (spiramycín, josamycín, midekamycín, miokamycín), linkozoamidy a streptogramín B. Rezistencia na MLS<sub>B</sub> sa vyskytuje u nasledovných baktérií: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium* spp. a *Bacterioides* spp.

Mechanizmus rezistencie založený na aktívnom vylučovaní antibiotika von z bunky bol nájdený u *S. epidermidis* a tiež u streptokokov fenotypu M. Tieto sú rezistentné voči 14- a 15-členné makrolidovým antibiotikám, ale nie voči 16-členným, linkozoamidom a streptogramínu B. Rezistencia sa objavila kvôli prítomnosti génov *mefA* a *mefE*, ktoré kódujú výskyt tohto fenotypu u baktérií. Tieto gény sa často nachádzajú u *S. pyogenes*, *S. agalactiae* a *S. pneumoniae*. Niektoré baktérie sú rezistentné vďaka viacerým mechanizmom.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Klaritromycín je stabilný v prítomnosti žalúdočnej kyseliny. Biologická dostupnosť po perorálnej podanej dávke je približne 55 %. Potrava môže spomaliť absorpciu, nemá ale vplyv na biologickú dostupnosť klaritromycínu. Asi 20 % klaritromycínu sa rýchlo metabolizuje na 14-hydroxyklaritromycín, ktorý má podobný biologický účinok ako klaritromycín. U zdravých dobrovoľníkov dosiahnutie ustálenej koncentrácia závisí 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 bola koncentrácia 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. Časové závislosti plazmatických koncentrácií 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 opakovaných dávkach 250 mg klaritromycínu dvakrát denne, sa rovnovážny stav koncentrácie klaritromycínu dosiahne po 5 dávke s maximálnou koncentráciou klaritromycínu 1 µg/ml a 14-hydroxyklaritromycínu 0,6 µg/ml.

U detí sa dosiahne maximálny rovnovážny stav koncentrácie klaritromycínu, v rozpätí 3 až 7 µg/ml so zodpovedajúcou koncentráciou 14-hydroxy metabolitu v rozpätí 1 až 2 µg/ml po podaní klaritromycínu vo forme perorálnej suspenzie v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín.

### Distribúcia

Makrolidy sú málo ionizované a sú rozpustné v tukoch, čo im umožňuje dobrý prienik 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 mandliach (1,6 mg/kg), nosovej sliznici, koži, slinách, alveolárnych bunkách, spúte a strednom uchu. Distribučný objem klaritromycínu u zdravých dobrovoľníkov po jednotlivej dávke 250 mg alebo 500 mg bol 226-266 l/kg alebo 2,5 l/kg. Distribučný objem 14-hydroxyklaritromycínu bol 304-309 l. Väzba klaritromycínu na sérové bielkoviny je nízka a reverzibilná.

### Biotransformácia a eliminácia

Klaritromycín sa metabolizuje v pečeni. Najdených bolo najmenej 7 metabolitov. Najdôležitejším je 14-hydroxyklaritromycín. Klaritromycín sa vylučuje močom vo forme metabolitov alebo v nezmenenej forme a v menšej miere stolicou (4 %). Asi 20 % z 250 mg dávky a 30 % z 500 mg dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. 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.

### Vplyv veku a ochorenia na farmakokinetiku

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

*Starší pacienti:* Výsledky štúdií ukázali, že u starších osôb nie je potrebná úprava dávkovania s výnimkou závažnej poruchy funkcie obličiek.

*Vplyv ochorenia na farmakokinetiku:* Pri porovnaní zdravých dobrovoľníkov s pacientmi so závažnou poruchou funkcie obličiek sa po dávke 200 mg klaritromycínu zvýšila maximálna koncentrácia a AUC, a znížilo sa vylučovanie. Celkové vylučovanie klaritromycínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa znížilo z 26,5 % na 3,3 %. Tieto výsledky ukazujú, že u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami.

Rovnovážna koncentrácia klaritromycínu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodlišuje od koncentrácie u zdravých ľudí, zatiaľ čo koncentrácie 14-hydroxy metabolitu sú nižšie.

## **5.3. Predklinické bezpečnostné údaje**

Štúdie akútnej toxicity poukazujú na nízku toxicitu u laboratórnych zvierat.

Hodnoty LD<sub>50</sub> po perorálnej dávke boli 1,5 až >5 g/kg a 0,7 až >5,0 g/kg po parenterálnej dávke. Po opakovanom podaní veľmi vysokých dávok klaritromycínu (dva až osemkrát vyššie ako sú maximálne terapeutické dávky pre ľudí) bol zistený hepatotoxický a nefrotoxický účinok a škodlivé účinky na gastrointestinálny trakt.

### *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 štúdií na novozélandských bielych králikoch a jednej štúdií na opiciach cynomolgus. Len v jednej ďalšej štúdií 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 štúdií 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 štúdií 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. Isté liekové formy spôsobili miestne podráždenie. Klaritromycín neindukuje špecifické antigény.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

karbomér  
povidón (E 1201)  
ftalát hypromelózy  
mastenec (E 553b)  
panenský ricínový olej  
xantánová guma (E 415)  
banánová príchuť (obsahuje tiež sacharózu)  
kyselina citrónová (E 330)  
sorbát draselný (E 202)  
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)  
oxid titaničitý (E 171)  
sacharóza

### **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

2 roky

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii suspenzie:

Rekonštituovaná suspenzia je použiteľná 14 dní, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C a je chránená pred svetlom.

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Pre podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku pozri časť 6.3.

#### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Fľaštička (sklenená fľaška jantárovej farby triedy III ), HDPE uzáver, plastová perorálna striekačka s rozsahom 1 ml až 5 ml delená po 0,2 ml a 1,25 ml.  
Veľkosť balenia: 1 x 25 g granulátu na perorálnu suspenziu.

#### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Granulát sa rozpustí v 42 ml čistenej alebo prevarenej a ochladenej vody.  
Fľaška sa potrasie, aby sa uvoľnili granule. Do fľašky sa pridá asi ¼ objemu vody. Fľaška sa silno potrasie, aby sa rozpustili granuly. Pridá sa zvyšná voda a opäť sa dobre potrasie.  
Suspenzia musí dosiahnuť vyznačenú čiaru na fľaške.  
Rekonštituovaná suspenzia je homogénna, žltobiela s banánovou vôňou.

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0192/01-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. júla 2001

Dátum posledného predĺženia: 12. apríla 2010

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).