Sp. zn. sukls190385/2020

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clarithromycin Hameln 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje clarithromycinum 500 mg jako clarithromycini lactobionas 739,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný sterilní prášek k rekonstituci a podání intravenózní infuzí.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Klarithromycin je určen pro dospělé a dospívající od 12 let věku.

Klarithromycin je indikován k parenterální léčbě infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na klarithromycin (viz body 4.4 a 5.1):

- Akutní exacerbace chronické bronchitidy
- Komunitní pneumonie
- Akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovná)
- Streptokoková faryngitida a tonzilitida
- Infekce kůže a měkkých tkání

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibiotik.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Intravenózní terapie se může podávat po dobu 2 až 5 dnů u velmi nemocného pacienta a má se vyměnit za perorální terapii klarithromycinem kdykoliv je to možné dle rozhodnutí lékaře. Celková délka léčby klarithromycinem nemá přesáhnout 14 dní.

**Dospělí**

Doporučené dávkování přípravku Clarithromycin Hameln je 1 g denně, rozdělené do dvou 500 mg dávek, odpovídajícím způsobem naředěným dle níže uvedeného popisu.

*Pediatrická populace*

**Dospívající starší než 12 let**
Stejně jako dospělí.

**Děti mladší než 12 let**
Použití přípravku Clarithromycin Hameln se nedoporučuje u dětí mladších než 12 let. U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny klinické studie s použitím klarithromycinu ve formě perorální suspenze. Použijte proto klarithromycin ve formě suspenze (granule pro perorální suspenzi). Pro použití intravenózní formy klarithromycinu u dětí a dospívajících do 18 let není k dispozici dostatek dat.

*Zvláštní skupiny pacientů*

**Starší pacienti**
Stejné jako dospělí.

**Porucha funkce ledvin**
U pacientů s poruchou ledvin, kteří mají clearance kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena na jednu polovinu normální doporučené dávky.

Způsob podání
Pouze intravenózní podání.
Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
Klarithromycin je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na makrolidová antibiotika.

Souběžné podávání klarithromycinu a námelových alkaloidů (ergotaminu a dihydroergotaminu) je kontraindikováno, protože to může způsobit ergotaminovou toxicitu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání klarithromycinu a perorálně podávaného midazolamu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Souběžné podávání klarithromycinu a kteréhokoliv z následujících léčiv je kontraindikováno: astemizol, domperidon, cisaprid, pimozid a terfenadin, protože to může způsobit prodloužení QT intervalu a srdeční arytmie včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Klarithromycin se nesmí podávat pacientům s anamnézou prodloužení QT intervalu (kongenitální nebo dokumentované získané prodloužení QT) nebo komorovou srdeční arytmií, včetně torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Souběžné podávání s tikagrelorem nebo ranolazinem je kontraindikováno.

Klarithromycin se nesmí používat současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny), které jsou rozsáhle metabolizovány enzymem CYP3A4 (lovastatinem nebo simvastatinem), v důsledku zvýšeného rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Podobně jako u jiných silných inhibitorů CYP3A4 se nesmí přípravek klarithromycin používat u pacientů, kteří užívají kolchicin (viz body 4.4 a 4.5).

Klarithromycin se nesmí podávat pacientům s hypokalemií (riziko prodloužení QT intervalu).

Klarithromycin se nesmí používat u pacientů, kteří trpí těžkou poruchou funkce jater v kombinaci s poruchou funkce ledvin.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství
Klarithromycin nemá být předepisován těhotným ženám, bez důkladného posouzení přínosů a rizik, a to zejména v průběhu prvních tří měsíců těhotenství (viz bod 4.6).

Porucha funkce ledvin a jater
Klarithromycin je metabolizován především játry. Proto je nutná zvýšená opatrnost při podávání tohoto antibiotika pacientům s poruchou funkce jater. Opatrnosti je zapotřebí při podávání klarithromycinu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

U pacientů léčených klarithromycinem byly hlášeny případy jaterní dysfunkce, včetně zvýšení hladin jaterních enzymů, hepatocelulární a/nebo cholestatické hepatitidy (se žloutenkou nebo bez ní). Tato jaterní dysfunkce může být závažná a je obvykle reverzibilní. Byly hlášeny případy fatálního jaterního selhání (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohli trpět preexistujícím jaterním onemocněním nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienty je třeba informovat o tom, že mají zastavit léčbu a kontaktovat svého lékaře, pokud se objeví známky a příznaky jaterního onemocnění, jako jsou anorexie, žloutenka, tmavá moč, pruritus nebo bolestivost břicha.

Průjem a kolitida související léčbou antibiotiky:
Pseudomembranozní kolitida byla hlášena u téměř všech antibakteriálních látek, včetně makrolidů, a mohou být v rozsahu závažnosti od mírné po život ohrožující. Průjem spojený s bakterií *Clostridium difficile* (CDAD) byl hlášený při použití téměř všech antibakteriálních látek včetně klarithromycinu a závažnost může být od mírného průjmu po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky mění normální flóru v tlustém střevě, což může vést k přerůstání bakterií *C. difficile.* CDAD je třeba zvažovat u všech pacientů, u kterých se vyskytne průjem po léčbě antibiotiky. Je třeba odebrat důkladnou anamnézu, protože se u CDAD vyskytly zprávy, že se může objevit během dvou měsíců po podávání antibakteriálních přípravků. Proto je třeba zvážit ukončení podávání klarithromycinu bez ohledu na indikace. Je třeba provést mikrobiální testy a zahájit adekvátní léčbu. Je třeba se vyhnout léčivým přípravkům inhibujícím peristaltiku.

Interakce s léčivými přípravky
Po uvedení na trh se vyskytly zprávy o toxicitě kolchicinu při souběžném použití klarithromycinu a kolchicinu, zejména u starších osob, z nichž některé se vyskytly u pacientů s renální insuficiencí. U některých takových pacientů byla hlášena i úmrtí (viz bod 4.5). Současné podávání klarithromycinu a kolchicinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Je třeba opatrnosti při souběžné podávání klarithromycinu a triazobenzodiazepinů, jako jsou triazolam a intravenózně nebo orálně podávaný midazolam (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární příhody
Prodloužení QT intervalu, které naznačuje riziko vzniku srdeční arytmie a *torsades de pointes*, byly zaznamenány u pacientů léčených makrolidy včetně klarithromycinu (viz bod 4.8). Vzhledem ke zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu a vzniku komorových arytmií (včetně *torsades de pointes*) je použití klarithromycinu kontraindikováno u pacientů užívajících kterýkoli z následujících léků: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin; u pacientů s hypokalemií; a u pacientů s anamnézou prodlouženého QT intervalu nebo komorových arytmií (viz bod 4.3).

Klarithromycin má být podáván s opatrností u následujících pacientů:

- Pacienti s ischemickou chorobou srdeční, závažnou srdeční insuficiencí, poruchami vedení nebo klinicky relevantní bradykardií.
- Pacienti s hypomagnesemií.
- Pacienti, kteří souběžně užívají jiné léčivé přípravky spojené s prodloužením QT intervalu, kromě těch, které jsou kontraindikované.

Epidemiologické studie hodnotící riziko nežádoucích kardiovaskulárních důsledků s makrolidy ukázaly variabilní výsledky. Některé observační studie identifikovaly vzácné krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy včetně klarithromycinu. Tyto nálezy je třeba srovnat s přínosy léčby, pokud se předepisuje klarithromycin.

Pneumonie
Vzhledem k rozvíjející se rezistenci bakterie Streptococcus pneumoniae na makrolidy je důležité, aby bylo při předepisování klarithromycinu u komunitní pneumonie provedeno testování citlivosti. V případě nozokomiální pneumonie se má klarithromycin používat v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Infekce kůže a měkkých tkání mírného až středního stupně
Tyto infekce jsou nejčastěji způsobeny bakteriemi *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*, z nichž oba mohou být rezistentní na makrolidy. Proto je důležité, aby bylo provedeno testování citlivosti. V případech, kdy nemohou být použita beta-laktamová antibiotika (např. alergie), mohou být léčivým přípravkem první volby jiná antibiotika, jako například klindamycin. V současnosti se považují makrolidy za účinné pouze u některých infekcí kůže a měkkých tkání, jako jsou infekce způsobené bakterií *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris a erysipel a v situacích, kdy není možné používat léčbu penicilinem.

V případě závažné akutní hypersenzitivní reakce, jako jsou anafylaxe, závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)), se má terapie klarithromycinem okamžitě ukončit a má se okamžitě zahájit odpovídající léčba.

Klarithromycin má být používán s opatrností při současném podávání s léčivy, které indukují enzymy cytochromu CYP3A4 (viz bod 4.5).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)
Souběžné použití klarithromycinu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Zvýšená opatrnost je nutná při předepisování klarithromycinu s jinými statiny. Rhabdomyolýza byla hlášena u pacientů dostávajících klarithromycin a statiny. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na známky a příznaky myopatie.

V situacích, kdy se souběžnému použití klarithromycinu se statiny není možné vyhnout, doporučuje se předepsat nejnižší registrovanou dávku statinu. Je možné zvážit použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A4 (např. fluvastatin) (viz bod 4.5).

Perorální hypoglykemika/inzulin
Souběžné podávání klarithromycinu a perorálních antidiabetik (např. deriváty sulfonylurey) anebo inzulinu může vést k výrazné hypoglykemii. Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny glukózy (viz bod 4.5).

Perorální antikoagulancia
Existuje riziko závažného krvácení a významného zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a protrombinového času v případě, že je klarithromycin podáván současně s warfarinem (viz bod 4.5). INR a protrombinový čas je třeba často monitorovat po dobu, kdy pacienti dostávají klarithromycin a perorální antikoagulancia.

Dlouhodobé užívání může, stejně jako u jiných antibiotik, vést ke kolonizaci zvýšeným počtem necitlivých bakterií a plísní. Pokud se objeví superinfekce, má být zahájena vhodná léčba.
Pozornost je třeba věnovat možnosti zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a jinými makrolidovými léčivými přípravky, a také linkomycinem a klindamycinem.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 500 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

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

**Použití následujících léků je přísně kontraindikováno v důsledku možných závažných lékových interakcí:**

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin
Zvýšené hladiny cisapridu byly hlášené u pacientů, kteří dostávali klarithromycin a cisaprid souběžně. To může způsobit prodloužení QT intervalu a srdeční arytmie včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a arytmie typu torsades de pointes. Podobné účinky byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali klarithromycin a pimozid souběžně (viz bod 4.3).

U makrolidů byly hlášeny změny metabolismu terfenadinu vedoucí ke zvýšeným hladinám terfenadinu, což bylo někdy spojováno se srdečními arytmiemi, jako je prodloužení QT intervalu, komorová tachykardie, fibrilace komor a torsades de pointes (viz bod 4.3). V jedné studii se 14 zdravými dobrovolníky vedlo souběžné podávání klarithromycinu a terfenadinu k 2-3 násobnému zvýšení sérové hladiny kyselého metabolitu terfenadinu a k prodloužení QT intervalu, které nevedlo ke klinicky detekovatelnému účinku. Podobné účinky byly pozorovány při souběžném podávání astemizolu a ostatních makrolidů.

Námelové alkaloidy
Postmarketingové zprávy ukazují, že souběžné podávání klarithromycinu s ergotaminem nebo dihydroergotaminem bylo spojeno s akutní toxicitou námelových alkaloidů charakterizovanou vazospasmem a ischemií končetin a dalších tkání, včetně centrálního nervového systému. Souběžné podávání klarithromycinu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Perorálně podávaný midazolam
Pokud je midazolam podáván souběžně s klarithromycinem ve formě tablet (500 mg dvakrát denně), byla po perorálním podání midazolamu zvýšena AUC midazolamu 7krát. Současné podávání perorálního midazolamu a klarithromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)
Souběžné používání klarithromycinu s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3.), protože tyto statiny jsou rozsáhle metabolizovány CYP3A4 a souběžná léčba s klarithromycinem zvyšuje jejich koncentraci v plazmě, což zvyšuje riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy. Zprávy o rhabdomyolýze byly hlášeny u pacientů dostávajících klarithromycin souběžně s těmito statiny. Pokud není možné vyhnout se léčbě klarithromycinem, musí být terapie lovastatinem nebo simvastatinem během léčby přerušena.

Zvýšená opatrnost je třeba při předepisování klarithromycinu se statiny. V situacích, kdy se souběžnému použití klarithromycinu se statiny není možné vyhnout, doporučuje se předepsat nejnižší registrovanou dávku statinu. Je možné zvážit použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A4 (např. fluvastatin). Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na známky a příznaky myopatie.

**Účinky jiných léčivých přípravků na klarithromycin**

Léčivé přípravky, které jsou induktory CYP3A (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka), mohou indukovat metabolismus klarithromycinu. To může způsobit subterapeutické hladiny klarithromycinu vedoucí ke snížené účinnosti. Dále může být nezbytné monitorovat plazmatické hladiny induktoru CYP3A, který by mohl být zvýšený v důsledku inhibice CYP3A působením klarithromycinu (viz také relevantní informace o přípravku pro podaný induktor CYP3A4). Souběžné podávání rifabutinu a klarithromycinu vedlo ke zvýšení hladiny rifabutinu a snížení sérových hladin klarithromycinu spolu se zvýšeným rizikem uveitidy. U následujících léčiv je známo nebo existuje podezření, že ovlivňují koncentrace cirkulujícího klarithromycinu. Může být nezbytné provést úpravu dávky klarithromycinu nebo zvážit alternativní léčbu.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin
Silné induktory metabolického systému cytochromu P450 jako jsou efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin a rifapentin mohou urychlit metabolismus klarithromycinu, a tím snížit plazmatickou hladinu klarithromycinu, zatímco se zvýší hladina 14-OH-klarithromycinu, což je metabolit, který je také mikrobiologicky aktivní. Vhledem k tomu, že mikrobiologické aktivity klarithromycinu a 14-OH-klarithromycinu jsou odlišné pro různé bakterie, mohl by být potřebný terapeutický účinek narušen během souběžného podávání klarithromycinu a enzymových induktorů.

Etravirin
Expozice klarithromycinu byla etravirinem snížena, avšak koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu se zvýšila. Vzhledem k tomu, že 14-OH-klarithromycin má sníženou aktivitu proti komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), může být celková účinnost proti tomuto patogenu změněna, a proto mají být při léčbě MAC zváženy alternativy klarithromycinu.

Flukonazol
Souběžné podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně a klarithromycinu v dávce 500 mg dvakrát denně 21 zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení průměrné minimální koncentrace klarithromycinu v ustáleném stavu ($C_{min}$) a plochy pod křivkou (AUC) o 33 %, resp. o 18 %. Koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu v ustáleném stavu nebyly souběžným podáváním flukonazolu významně ovlivněny. Není nutná žádná úprava dávky klarithromycinu.

Ritonavir
Farmakokinetická studie ukázala, že souběžné podávání ritonaviru v dávce 200 mg každých osm hodin a klarithromycinu v dávce 500 mg každých 12 hodin vedlo k významné inhibici metabolismu klarithromycinu. Při souběžném podávání ritonaviru se $C_{max}$ klarithromycinu zvýšila o 31 %, $C_{min}$ se zvýšila o 182 % a AUC se zvýšila o 77 %. Byla zaznamenána v zásadě kompletní inhibice tvorby 14-OH-klarithromycinu. Z důvodu velkého terapeutického okna klarithromycinu nemá být nutné snižování dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s postižením ledvin má být však zvážena následující úprava dávky: U pacientů s $CL_{CR}$ 30 až 60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %. U pacientů s $CL_{CR}$ <30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 75 %. Dávky klarithromycinu větší než 1 g/den nemají být podávány spolu s ritonavirem.

Podobné úpravy dávky je nutno zvážit u pacientů se sníženou funkcí ledvin, kdy je ritonavir používán k potencování farmakokinetického účinku jiných inhibitorů HIV proteázy, včetně atazanaviru a sachinaviru (viz níže, Obousměrné lékové interakce).

**Účinky klarithromycinu na jiné léčivé přípravky**

Interakce založené CYP3A
Souběžné podávání klarithromycinu, který je známým inhibitorem CYP3A a léku, který je primárně metabolizován pomocí CYP3A, může být spojeno se zvýšením lékových koncentrací, které by mohly zvýšit nebo prodloužit terapeutické a závažné účinky souběžně podávaného léčivého přípravku.

Použití klarithromycinu je kontraindikováno u pacientů užívajících substráty enzymu CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid a terfenadin kvůli riziku vzniku prodloužení QT intervalu a srdečních arytmií včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a arytmií typu torsades de pointes (viz body 4.3 a 4.4).
Použití klarithromycinu je také kontraindikováno s námelovými alkaloidy, perorálně podávaným midazolamem, inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizovanými hlavně enzymem CYP3A4 (např. lovastatinem a simvastatinem), kolchicinem, tikagrelorem a ranolazinem (viz bod 4.3).
Klarithromycin se má používat s opatrností u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které jsou známé jako substráty enzymu CYP3A, zejména pokud má substrát CYP3A úzké bezpečnostní rozpětí (např. karbamazepin) anebo je substrát rozsáhle metabolizován tímto enzymem.
Je možné zvážit úpravy dávkování, a pokud je to možné, mají se pečlivě sledovat sérové koncentrace léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP3A u pacientů současně dostávajících klarithromycin.

U následujících léčivých přípravků nebo třídy léčivých přípravků je známo nebo u nich existuje podezření, že jsou metabolizovány pomocí stejného izoenzymu CYP3A: alprazolam, karbamazepin, cilostazol, cyklosporin, disopyramid, ibrutinid, methylprednisolon, midazolam (intravenózně podávaný), omeprazol, perorální antikoagulancia (např. warfarin), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), chinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam a vinblastin.
Léčivé přípravky s interakcí podobnými mechanismy prostřednictvím jiných isoenzymů v rámci systému cytochromu P450 zahrnují fenytoin, theofylin a valproát.

Antiarytmika
Po uvedení klarithromycinu na trh byly hlášeny případy arytmie typu torsades de pointes vyskytující se při souběžném používání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu. Při souběžném podávání klarithromycinu s těmito léčivými látkami je třeba monitorovat záznamy EKG s ohledem na prodloužení QT intervalu. V průběhu léčby klarithromycinem mají být sledovány sérové hladiny chinidinu a disopyramidu.

Po uvedení na trh se objevily zprávy o případech hypoglykemie při souběžném podávání klarithromycimu a disopyramidu. Proto je třeba při souběžném podávání klarithromycinu a disopyramidu třeba monitorovat hladiny glukózy v krvi.

Perorální antidiabetika/inzulin
V případě určitých antidiabetik, jako jsou nateglinid a repaglinid, může být zapojena inhibice enzymu CYP3A4 působením klarithromycinu a mohla by při souběžném podávání způsobit hypoglykemii. Je doporučeno důkladné monitorování hladiny glukózy.

Omeprazol
Klarithromycin (500 mg každých 8 hodin) byl podáván v kombinaci s omeprazolem (40 mg denně) zdravým dospělým subjektům. Při souběžném podávání klarithromycinu byly zvýšené plazmatické koncentrace omeprazolu v ustáleném stavu ($C_{max,}$ AUC0-24 a t1/2 zvýšené o 30 %, 89 %, resp. 34 %). Průměrné 24hodinové žaludeční pH bylo 5,2, pokud byl omeprazol podáván samostatně a 5,7, pokud byl omeprazol podáván souběžně s klarithromycinem.

Sildenafil, tadalafil a vardenafil
Každý z těchto inhibitorů fosfodiesterázy je alespoň zčásti metabolizován CYP3A a enzym CYP3A může být inhibován souběžně podávaným klarithromycinem. Souběžné podávání klarithromycinu se sildenafilem, tadalafilem nebo vardenafilem by pravděpodobně způsobilo zvýšení expozice inhibitoru fosfodiesterázy. Má se zvážit redukce dávek sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu, pokud jsou tato léčiva podávána společně s klarithromycinem.

Theofylin, karbamazepin

Výsledky klinických studií ukazují, že došlo k středně silnému, ale statisticky významnému ($p \leq 0,05$) zvýšení hladin cirkulujícího theofylinu nebo karbamazepinu, pokud byl kterýkoliv z těchto léčivých přípravků podáván současně s klarithromycinem. Může být nezbytné snížení dávky.

Tolterodin
Primární cesta metabolismu pro tolterodin je prostřednictvím 2D6 isoformy cytochromu P450 (CYP2D6). Nicméně u podskupiny populace postrádající CYP2D6 je identifikovaná metabolická cesta prostřednictvím CYP3A. V této populační podskupině způsobuje inhibice CYP3A významně vyšší sérové koncentrace tolterodinu. Snížení dávek tolterodinu může být v populaci slabých metabolizérů CYP2D6 nezbytné v přítomnosti inhibitorů CYP3A, jako je klarithromycin.

Benzodiazepiny (jako je alprazolam, midazolam, triazolam)
Pokud je midazolam podáván souběžně s tabletami klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), byla po intravenózním podání midazolamu AUC midazolamu zvýšena 2,7-krát. Pokud je intravenózní midazolam podáván souběžně s klarithromycinem, musí být pacient důkladně sledován, aby bylo možné provést úpravu dávky. Podání midazolamu orální cestou, kterou by mohl obejít presystémovou eliminaci léčivého přípravku, pravděpodobně způsobí podobnou interakci, jaká se pozoruje po intravenózním podání midazolamu než po perorálním podání. Stejná opatření se vztahují také na jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, zahrnujících triazolam a alprazolam. Pro benzodiazepiny, které nejsou při své eliminaci závislé na CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.
Po uvedení klarithromycinu na trh byly při souběžném používání klarithromycinu a triazolamu hlášeny případy interakce léčivých přípravků a účinků na centrální nervový systém (CNS) (např.somnolence a zmatenost). Doporučuje se monitorování pacienta s ohledem na zvýšený farmakologický vliv na CNS.

**Jiné lékové interakce**

Kolchicin
Kolchicin je substrát pro CYP3A a efluxní transportér P-glykoproteid (Pgp). Je známo, že klarithromycin a další makrolidy inhibují CYP3A a Pgp. Pokud se klarithromycin a kolchicin podávají společně, inhibice Pgp anebo CYP3A působením klarithromycinu mohou způsobit zvýšení expozice kolchicinu (viz body 4.3 a 4.4).

Digoxin
Digoxin je považován za substrát pro efluxní transportér, tzv. P-glykoprotein (Pgp). O klarithromycinu je známo, že inhibuje Pgp. Jsou-li klarithromycin a digoxin podávány společně, inhibice Pgp klarithromycinem může vést ke zvýšené expozici digoxinu. Při sledování po uvedení na trhu byly také hlášeny zvýšené koncentrace digoxinu v séru u pacientů užívajících klarithromycin a digoxin současně. Někteří pacienti vykazovali klinické příznaky shodné s toxicitou digoxinu, zahrnující potenciálně fatální arytmie. Při současném používání digoxinu a klarithromycinu má být u pacientů pečlivě monitorována sérová koncentrace digoxinu.

Zidovudin
Souběžné perorální podávání klarithromycinu ve formě tablet a zidovudinu dospělým pacientům infikovaným virem HIV může snižovat koncentrace zidovudinu v ustáleném stavu. Vzhledem k tomu, že se zdá, že klarithromycin interferuje s absorpcí souběžně perorálně podávaného zidovudinu, může být této interakci zabráněno rozložením dávek klarithromycinu a zidovudinu tak, aby byl možný 4hodinový interval mezi každou dávkou. Nezdá se, že by se tato interakce vyskytovala u pediatrických pacientů infikovaných HIV, kteří užívají suspenzi klarithromycinu spolu se zidovudinem nebo dideoxyinosinem. Tato interakce je nepravděpodobná, pokud je klarithromycin podáván prostřednictvím intravenózní infuze.

Fenytoin a valproát

Existují spontánní nebo publikované zprávy o interakcích inhibitorů CYP3A, včetně klarithromycinu, s léčivými přípravky, které nejsou metabolizovány CYP3A (např. fenytoin a valproát). U těchto léčivých přípravků je doporučeno stanovení sérové koncentrace, pokud se podávají souběžně s klarithromycinem. Byly hlášeny zvýšené sérové hladiny.

**Obousměrné lékové interakce**

Atazanavir
Klarithromycin a atazanavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a existují známky obousměrné lékové interakce přípravku. Souběžné podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) s atazanavirem (400 mg jednou denně) způsobilo 2násobné zvýšení expozice klarithromycinu a 70% pokles expozice 14-OH-klarithromycinu s 28 % zvýšením AUC atazanaviru. Z důvodu velkého terapeutického okna klarithromycinu nemá být nutné snižování dávky u pacientů s normální funkcí ledvin. Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %. U pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 75 % pomocí vhodné lékové formy klarithromycinu. Dávky klarithromycinu větší než 1 000 mg/den nemají být podávány spolu s inhibitory proteázy.

Blokátory vápníkového kanálu
Při souběžném podávání klarithromycinu a blokátorů kalciového kanálu metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) se doporučuje obezřetnost kvůli riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu a také blokátorů kalciového kanálu se mohou zvyšovat v důsledku interakce. Hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávají klarithromycin a verapamil souběžně.

Itrakonazol
Klarithromycin a itrakonazol jsou substráty a inhibitory CYP3A vedoucí k obousměrné lékové interakci. Klarithromycin může zvyšovat plazmatické hladiny itrakonazolu, zatímco itrakonazol může zvyšovat plazmatické hladiny klarithromycinu. Pacienti používající itrakonazol a klarithromycin současně mají být důkladně monitorováni s ohledem na příznaky zvýšeného nebo prodlouženého farmakologického účinku.

Sachinavir
Klarithromycin a sachinavir jsou substráty a inhibitory CYP3A a existují známky obousměrné lékové interakce přípravku. Souběžné podávání klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) a sachinaviru (měkké tobolky, 1200 mg třikrát denně) u 12 zdravých dobrovolníků vedlo k ustálenému stavu AUC a hodnotám $C_{max}$ sachinaviru, které byly o 177 % resp. 187 % vyšší než hodnoty, které byly zaznamenány u samotného sachinaviru. Hodnoty AUC a $C_{max}$ klarithromycinu byly asi o 40 % vyšší než hodnoty samotného klarithromycinu. Při současném podávání dvou léčivých přípravků po omezenou dobu v hodnocených dávkách nebo lékových formách není nutná žádná úprava dávky. Pozorování z lékových interakčních studií s použitím lékové formy měkké tobolky nemusí být reprezentativní pro účinky pozorované při užití sachinaviru ve formě tvrdých tobolek. Pozorování z lékových interakčních studií provedených se samotným sachinavirem nemusí být reprezentativní pro účinky pozorované při léčbě sachinavirem s ritonavirem. Pokud je sachinavir podáván souběžně s ritonavirem, je třeba zvážit potenciální účinky ritonaviru na klarithromycin (viz bod 4.5: Ritonavir).

Pacientky užívající perorální antikoncepci je třeba upozornit, že v případě výskytu průjmu, zvracení nebo přechodného krvácení může dojít k selhání antikoncepce.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití klarithromycinu během prvního trimestru u více než 200 těhotenství nevykazují žádné známky teratogenních účinků ani nežádoucích účinků na zdraví novorozenců. Údaje od omezeného počtu těhotných žen exponovaných v prvním trimestru ukazují na možné zvýšené riziko potratu. Dosud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje.

Údaje ze studií na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Riziko pro člověka není známo. Klarithromycin se má používat během těhotenství pouze po důkladném zhodnocení poměru přínosu a rizika.

Kojení
Klarithromycin a jeho účinný metabolit jsou vylučovány do mateřského mléka. Proto by se u kojeného dítěte mohly objevit průjem a mykotická infekce sliznic, takže by mohlo být nezbytné ukončit kojení. Je třeba zvážit možnost hypersenzitivity. Přínos léčby pro matku je třeba zvážit s ohledem na potenciální riziko pro kojené dítě.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně účinku klarithromycinu na fertilitu u člověka. U potkanů omezené dostupné údaje nenaznačují žádné účinky na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici údaje o vlivu klarithromycinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Potenciál vzniku závratě, vertiga, zmatenosti a dezorientace, které se mohou u léku objevovat, je třeba vzít v úvahu předtím, než bude pacient řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastější a časté nežádoucí účinky související s léčbou klarithromycinem pro populaci dospělých a pediatrické populace zahrnují bolesti břicha, průjem, nauzeu, zvracení a změny chuti. Tyto nežádoucí reakce jsou obvykle mírné intenzity a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz odstavec b v bodě 4.8).

Nedošlo k žádnému významnému rozdílu v incidenci těchto gastrointestinálních nežádoucích účinků během klinických studií mezi populací pacientů s nebo bez preexistujících mykobakteriálních infekcí.

### *b. Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků*

Následující tabulka ukazuje nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh při užívání klarithromycinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, granulí pro perorální suspenzi, prášku pro infuzní roztok, tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s řízeným uvolňováním.

Reakce považované za alespoň pravděpodobně související s klarithromycinem, jsou uvedeny dle systému orgánových tříd a frekvence pomocí následující konvence:
velmi časté (≥ 1/10)
časté (≥ 1/100 až < 1/10)
méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Není známo (nežádoucí reakce na základě zkušeností po uvedení na trh, nelze odhadnout z dostupných údajů).
V každé skupině frekvencí jsou uvedeny nežádoucí účinky v pořadí dle klesající závažnosti, pokud bylo možné závažnost zhodnotit.

| **Třídy orgánových systémů** | **Velmi časté (≥1/10)** | **Časté (≥1/100 až <1/10)** | **Méně časté (≥1/1000 až <1/100)** | **Není známo* (z dostupných údajů nelze určit)** |
|---|---|---|---|---|
| Infekce a infestace | | | Celulitida[1], kandidóza, gastroenteritida[2], infekce[3], vaginální infekce | Pseudomembranózní kolitida, erysipel |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | Leukopenie, neutropenie[4], trombocytemie[3], eozinofilie[4] | Agranulocytóza, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | | | Anafylaktoidní reakce[1], hypersenzitivita | Anafylaktická reakce, angioedém |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | Anorexie, snížení chuti k jídlu | |
| Psychiatrické poruchy | | Insomnie | Úzkost, nervozita[3] | Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, dezorientace, halucinace, abnormální sny, mánie |
| Poruchy nervového systému | | Dysgeuzie, bolest hlavy | Ztráta vědomí[1], dyskineze[1], závratě, somnolence[6], třes | Křeče, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo, porucha sluchu, tinitus | Ztráta sluchu |
| Srdeční poruchy | | | Srdeční zástava[1], síňové fibrilace[1], prodloužení QT na EKG[7], extrasystoly[1], palpitace | Torsades de pointes[7], komorová tachykardie[7], ventrikulární fibrilace |
| Cévní poruchy | | Vazodilatace[1] | | Krvácení[8] |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | Astma[1], epistaxe[2], plicní embolie[1] | |
| Gastrointestinální poruchy | | Průjem[9], zvracení, dyspepsie, nauzea, bolest břicha | Ezofagitida[1], gastroezofageální refluxní choroba[2], gastritida, proktalgie[2], stomatitida, glositida, abdominální distenze[4], zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence | Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Abnormální hodnoty jaterních testů | Cholestáza[4], hepatitida[4], zvýšení hladiny ALT, zvýšení hladiny AST, zvýšení hladiny GMT[4] | Selhání jater, hepatocelulární ikterus |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Vyrážka, hyperhidróza | Bulózní dermatitida[1], pruritus, urtikarie, makulopapulární vyrážka[3] | Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Stevensův-Johnsonův syndrom[5], toxická epidermální nekrolýza[5], léková reakce s eozinofilií a |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | systémovými příznaky (DRESS), akné |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | Svalové spazmy[3], muskuloskeletální ztuhlost[1], myalgie[2] | Rhabdomyolýza[2,11], myopatie |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | Zvýšení hladiny kreatininu v krvi[1], zvýšení hladiny urey v krvi[1] | Renální selhání, intersticiální nefritida |
| Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace | Flebitida v místě injekčního vpichu[1] | Bolest v místě injekčního vpichu[1], zánět v místě injekčního vpichu[1] | Malátnost[4], pyrexie[3], astenie, bolest na hrudi[4], zimnice[4], únava[4] | |
| Vyšetření | | | Abnormální poměr albuminu ku globulinu[1], zvýšení alkalické fosfatázy v krvi[4], zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi[4] | Zvýšení INR[8], prodloužení protrombinového času[8], změny barvy moči |

[1] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
[2] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety s prodlouženým uvolňováním
[3] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro granule pro perorální suspenzi
[4] Nežádoucí účinky hlášené pouze pro tablety se okamžitým uvolňováním
[5, 7, 9, 10] další informace viz bod a)
[6, 8, 11] viz bod c)

** Vzhledem k tomu, že jsou reakce hlášeny dobrovolně z populace neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo zjistit kauzální vztah k užitému léku. Expozice pacientů pro klarithromycin se odhaduje na více než 1 miliarda dnů léčby pacienta.*

***c. Popis vybraných nežádoucích reakcí***

Flebitida v místě injekce, bolest v místě injekce a zánět v místě injekce jsou specifické pro intravenózní formu klarithromycinu.

V některých hlášeních rhabdomyolýzy byl klarithromycin podáván souběžně se statiny, fibráty, kolchicinem nebo allopurinolem (viz body 4.3 a 4.4).

Po uvedení klarithromycinu na trh byly při souběžném používání klarithromycinu a triazolamu hlášeny případy interakce léčivých přípravků a účinků na centrální nervový systém (CNS) (např. somnolence a zmatenost). S ohledem na zvýšený farmakologický vliv na CNS se doporučuje monitorování pacienta (viz bod 4.5).

Vzácně byly hlášeny případy přítomnosti tablet s prodlouženým uvolňováním klarithromycinu ve stolici, z nichž mnoho se vyskytlo u pacientů s anatomickými (např. ileostomie nebo kolostomie) nebo funkčními gastrointestinálními poruchami se zkráceným časem průchodu GIT. V některých případech se zbytky tablet objevila ve stolici při průjmu. Doporučuje se, aby pacienti, kteří objeví zbytky tablet ve stolici a nejeví známky zlepšení stavu, byli převedeni na jinou lékovou formu klarithromycinu (např. suspenzi), nebo jiné antibiotikum.

Zvláštní populace: Nežádoucí reakce u imunokompromitovaných pacientů (viz bod e).

***d. Pediatrické populace***

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

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích reakcí jsou u dětí stejné jako u dospělých.

***e. Další zvláštní skupiny pacientů***

*Imunokompromitovaní pacienti*

U pacientů s AIDS a jiných imunokompromitovaných pacientů léčených z důvodu mykobakteriálních infekcí vyššími dávkami klarithromycinu po delší časové období je často obtížné odlišit nežádoucí účinky spojené s podáváním klarithromycinu od základních příznaků HIV onemocnění nebo souběžného onemocnění.

U dospělých pacientů léčených celkovými denními dávkami 1000 mg a 2000 mg klarithromycinu byly nejčastěji hlášené následující nežádoucí účinky: nauzea, zvracení, porucha chuti, bolest břicha, průjem, vyrážka, flatulence, bolest hlavy, zácpa, poruchy sluchu, zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Další příhody s nízkou frekvencí zahrnovaly dyspnoi, insomnii a sucho v ústech. Incidence byly srovnatelné u pacientů léčených dávkou 1000 mg a 2000 mg, ale byly obecně asi 3 až 4krát častější u pacientů, kteří dostávali celkové denní dávky 4000 mg klarithromycinu.

U těchto imunokompromitovaných pacientů bylo provedeno hodnocení laboratorních hodnot analýzou výsledků, které byly mimo meze závažných abnormálních hodnot (tzn. extrémně vysoké nebo nízké meze) pro specifický test. Na základě těchto kritérií mělo asi 2 % až 3 % těchto pacientů, kteří dostávali 1000 mg nebo 2000 mg klarithromycinu denně, závažné abnormální zvýšení hladin AST a ALT a abnormálně nízké počty leukocytů a trombocytů. Nižší procento pacientů u těchto dvou skupin dávek mělo také zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi (BUN). Mírně zvýšené incidence abnormálních hodnot byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali dávku 4000 mg denně ve všech parametrech kromě počtu leukocytů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

## 4.9 Předávkování

Zprávy naznačují, že po požití velkého množství klarithromycinu per os je možné očekávat gastrointestinální příznaky. Pacient s anamnézou bipolární poruchy požil 8 gramů klarithromycinu a vyvinula se porucha stavu psychiky, paranoidní chování, hypokalemie a hypoxemie.

Nežádoucí reakce doprovázející předávkování by měly být léčené rychlou eliminací nevstřebaného léků a podpůrnými opatřeními. Jako u ostatních makrolidů, ani zde se neočekává, že budou sérové hladiny klarithromycinu významně ovlivněny hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

V případě předávkování se má podávání klarithromycinu ukončit a mají se zahájit odpovídající podpůrná opatření.

# 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy
ATC kód: J01FA09

Mechanismus účinku
Klarithromycin je antibiotikum, které patří do skupiny makrolidových antibiotik. Jeho antibakteriální účinek je dán selektivní vazbou na 50S ribosomální podjednotku citlivé bakterie a tím brání translokaci aktivovaných aminokyselin. Inhibuje intracelulární syntézu proteinu citlivou bakterií.

14-hydroxy metabolit klarithromycinu, produkt metabolismu mateřského léku, má také antimikrobiální aktivitu. Metabolit je méně aktivní než mateřská sloučenina u většiny organismů, včetně *Mycobacterium* spp. Výjimkou je *Haemophilus influenzae*, kde je 14-hydroxy metabolit dvakrát aktivnější, než mateřská sloučenina.

Rezistence

Mechanismy získané rezistence na makrolidy zahrnují eflux antibiotika aktivním mechanismem efluxní pumpy, dále v důsledku methylace ribozomálního vazebného místa pomocí enzymů, která může být indukovaná nebo existovat konstitučně, inaktivaci makrolidů hydrolýzou esterázami nebo chromozomální mutaci, která mění velkou ribozomální proteinovou podjednotku 50S.
Je nutné dávat pozor na možnost zkřížené rezistence mezi klarithromycinem a jinými makrolidy, také linkomycinem a klindamycinem.
Většina stafylokokových kmenů rezistentních na methicilin a oxacilin (MRSA) a *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin jsou rovněž rezistentní na všechny v současnosti dostupné beta-laktamová antibiotika a makrolidy, jako je klarithromycin.

**Hraniční hodnoty**

Podle doporučení EUCAST (Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti) byly vyhodnoceny následující minimální inhibiční koncentrace pro citlivé a rezistentní kmeny:

| Hraniční hodnoty (MIC, mg/l) | | |
|---|---|---|
| Mikroorganismus | Citlivý (≤) | Rezistentní (>) |
| *Staphylococcus* spp.[1] | 1 mg/l | 2 mg/l |
| *Streptococcus* (skupiny A, B, C and G)[1] | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| *Streptococcus pneumoniae*[1] | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | viz poznámka níže | viz poznámka níže |
| *Moraxella catarrhalis*[1] | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| [1]Erythromycin lze použít ke stanovení citlivosti na klarithromycin.<br><br>**Poznámka** – Klinické důkazy o účinnosti makrolidů při respiračních infekcích způsobených bakterií *Haemophilus influenzae* jsou v rozporu kvůli vysoké míře spontánního vyléčení. Pokud je třeba testovat klarithromycin proti tomuto druhu, pro detekci kmenů se získanou rezistencí má být použita hraniční hodnota (ECOFF) 32 mg/l. | | |

*Citlivost*
Prevalence získané rezistence u vybraného druhu se může lišit podle zeměpisné lokality a času a zejména při léčbě těžkých infekcí je vhodné mít k dispozici lokální informace o rezistenci. Tyto informace však poskytují pouze přibližnou pravděpodobnost, zda budou mikroorganismy citlivé na klarithromycin.

| **Obecně citlivé druhy** |
|---|

| |
|---|
| **Aerobní grampozitivní mikroorganismy** |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pyogenes* (skupina A beta-hemolytických streptokoků) |
| *Streptococcus viridans* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Staphylococcus aureus* (citlivý na meticilin) |
| *Listeria monocytogenes* |
| **Aerobní gramnegativní mikroorganismy** |
| *Bordetella pertusis* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Haemophilus parainfluenzae* |
| *Helicobacter pylori* |
| *Campylobacter jejuni* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| *Legionella* spp. |
| **Anerobní mikroorganismy** |
| *Clostridium perfrigens* |
| *Bacterioides fragilis* |
| *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp. |
| *Propionibacterium acnes* |
| **Jiné mikroorganismy** |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Chlamydia pneumoniae* |
| *Ureaplasma urealyticum* |
| *Mycobacterium* spp. |

*Další informace*
Citlivost a rezistenci bakterií *Streptococcus pneumoniae* a *Streptococcus* spp. na klarithromycin lze předpovědět na základě testování erythromycinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Po intravenózním podání je dosažena hladina klarithromycinu v krvi výrazně vyšší, než je $MIC_{90}$ pro běžné patogeny a hladina 14-hydroxy-klarithromycinu překračuje nezbytnou koncentraci pro závažné patogeny, např. *H. influenzae*. Mikrobiologicky aktivní metabolit 14-hydroxy-klarithromycin se tvoří metabolismem po prvním průchodu játry, což potvrzuje nižší biologická dostupnost metabolitu po intravenózním podání.

Klarithromycin dobře penetruje do různých kompartmentů. Koncentrace klarithromycinu v některých tkáních jsou oproti koncentracím látky v krevním oběhu několikrát vyšší. Ve tkáni tonzil i v plicní tkáni byly zjištěny zvýšené koncentrace. Klarithromycin rovněž penetruje do žaludeční sliznice.

Klarithromycin se v terapeutických koncentracích přibližně z 80 % váže na plazmatické proteiny.

Poločas eliminace v séru
Poločas eliminace 14-hydroxy (R) metabolitu v séru je 5 až 6 hodin.

Biotransformace a eliminace
Klarithromycin je rychle a extenzivně metabolizován v játrech. Metabolismus zahrnuje zejména N-dealkylaci, oxidaci a stereospecifickou hydroxylaci na pozici C-14.

Linearita
Farmakokinetika klarithromycinu a 14-hydroxy-metabolitu je nelineární, rovnovážného stavu je dosaženo po třech dnech intravenózní aplikace. Po jednorázové intravenózní dávce 500 mg během 60 minut se přibližně 33 % klarithromycinu a 11 % 14-hydroxy-klarithromycinu vyloučí močí v průběhu 24 hodin.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech trvajících 4 týdny bylo zjištěno, že toxicita klarithromycinu souvisí s dávkou a trváním léčby. U všech druhů byly první známky toxicity pozorovány v játrech, v nichž byly u psů a opic pozorovány léze v průběhu 14 dnů. Systémové hladiny expozice související s touto toxicitou nejsou do podrobností známé, ale toxické dávky (300 mg/kg/den) byly jasně vyšší než terapeutické dávky doporučené pro člověka. Další postižené tkáně zahrnovaly žaludek, thymus a jiné lymfoidní tkáně a také ledviny. Při téměř terapeutických dávkách se pouze u psů objevily infekce spojivky a slzení. Při dávce 400 mg/kg/den se u některých psů a opic vyvinuly korneální opacity anebo otok.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že klarithromycin nemá genotoxický potenciál.
Ve studiích s klarithromycinem *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny žádné mutagenní účinky.

Studie reprodukční toxicity ukázaly, že podávání klarithromycinu v dávkách 2x klinická dávka u králíka (i.v.) a 10x klinická dávka u opic (PO) vedla ke zvýšené incidenci spontánního potratu. Tyto dávky souvisely s mateřskou toxicitou. Obecně nebyla ve studiích u potkanů zaznamenána žádná embryotoxicita ani teratogenita. Kardiovaskulární malformace však byly pozorovány ve dvou studiích u potkanů souvisejících s dávkami 150 mg/kg/den.

U myší se při 70násobku klinické dávky objevily s různou incidencí rozštěpy patra (3-30 %).

Klarithromycin byl zjištěn v mléku kojících zvířat.

U 3denních myší a potkanů byly hodnoty $LD_{50}$ asi poloviční než u dospělých zvířat. U mladých zvířat se objevil podobný profil toxicity jako u dospělých zvířat, i když u novorozených potkanů byla v některých studiích hlášena zvýšená nefrotoxicita. U mladých zvířat byl také zjištěn mírný pokles počtu erytrocytů, trombocytů a leukocytů.

Klarithromycin nebyl testován s ohledem na karcinogenitu.

# 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

## 6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

## 6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.
Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

*Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku*

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.
Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci a následném naředění před použitím byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření/rekonstituci/naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy I (15 ml) uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s plastovým odklápěcím těsněním.

Clarithromycin Hameln je k dispozici v následujících velikostech balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 500 mg klarithromycinu.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Clarithromycin Hameln se podává do větší proximální žíly jako intravenózní infuze po dobu 60 minut, s použitím koncentrace roztoku přibližně 2 mg/ml. Klarithromycin se nesmí podávat jako bolus nebo intramuskulární injekce.

*Příprava roztoku pro použití*

Rekonstituce (krok 1)
Přípravek Clarithromycin Hameln se rekonstituuje přidáním 10 ml vody pro injekci, čímž se získá roztok s koncentrací 50 mg/ml. Protřepávejte, dokud se obsah injekční lahvičky nerozpustí. Používejte pouze vodu pro injekci, protože jiná rozpouštědla mohou způsobovat vznik sraženiny během rekonstituce. Nepoužívejte rozpouštědla obsahující konzervační látky nebo anorganické soli.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

Ředění (krok 2)
Před podáním infuze je třeba rekonstituovaný roztok naředit na 250 ml jedním z následujících roztoků: 0,9 % infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5 % infuzní roztok glukózy (50 mg/ml), 5 % roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,3 % roztoku chloridu sodného (3 mg/ml), 5 % roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,45 % roztoku chloridu sodného (4,5 mg/ml), 5 % roztok glukózy (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktátu, Ringerův roztok s laktátem.

Koncentrace klarithromycinu ve finálním infuzním roztoku je 2 mg/ml.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

DŮLEŽITÉ: PŘED POUŽITÍM JE TŘEBA PROVÉST OBA KROKY ŘEDĚNÍ (1 a 2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/277/20-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2020

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2020