

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clarithromycin Olikla 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg klarithromycinu jako klarithromycin-laktobionát. Po rekonstituci obsahuje jeden ml koncentrátu klarithromycin 50 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.  
Popis přípravku: bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Clarithromycin Olikla ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok je indikován k léčbě závažných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými k tomuto přípravku u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. K jeho hlavním indikacím patří:

- infekce horních cest dýchacích (např. faryngitida, sinusitida),
- infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1),
- infekce kůže a měkkých tkání (např. folikulitida, celulitida, erysipel) (viz informace o citlivosti možných původců v bodech 4.4 a 5.1),
- diseminované nebo ohraničené infekce vyvolané bakteriemi *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare*,
- ohraničené infekce vyvolané bakteriemi *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* a *Mycobacterium kansasii*.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Intravenózní podání má být vyhrazeno pro závažně nemocné pacienty a omezeno jen na 2 až 5 dní s co nejčasnějším přechodem na perorální formu klarithromycinu.

##### Dospělí

Doporučené dávkování přípravku Clarithromycin Olikla je 1 000 mg denně rozdělených do dvou stejných dávek, podávaných ve 12hodinových intervalech. Každá dávka musí být naředěna příslušným rozpouštědlem pro intravenózní podání a aplikovaná v infuzi během 60 minut.

### Pediatrická populace

Děti mladší 12 let: Použití intravenózní formy klarithromycinu se nedoporučuje u dětí ve věku do 12 let. Děti ve věku do 12 let mají užívat formu suspenze klarithromycinu (granule pro perorální suspenzi).

Dospívající nad 12 let: dávkování stejné jako u dospělých.

### Zvláštní populace

#### Dávkování pro pacienty trpící mykobakteriální infekcí

Ačkoli ještě nejsou dostupné údaje o použití klarithromycinu intravenózně u imunosuprimovaných pacientů, jsou k dispozici informace o podávání klarithromycinu v tabletové formě osobám infikovaným HIV. Na léčbu diseminované nebo lokální infekce (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*) je doporučeno pro dospělé 1 000 mg/den rozděleno do dvou dávek. Pro podávání dětem není zatím dostatek zkušeností.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) je třeba dávkování snížit na polovinu.

### Způsob podání

Po naředění pouze pro intravenózní infuzi. Přípravek Clarithromycin Olikla nesmí být podán jako bolus nebo intramuskulární injekce.

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

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, makrolidová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Klarithromycin je dále kontraindikován u pacientů léčených současně astemizolem, cisapridem, pimozidem, terfenadinem, jelikož to může vést k prodloužení QT intervalu a srdečním arytmiím, včetně komorové tachykardie, fibrilace komor a arytmií typu torsades de pointes (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu a tikagreloru nebo ranolazinu je kontraindikováno.
- Současné podávání klarithromycinu a ergotaminu nebo dihydroergotaminu je kontraindikováno, neboť může dojít k ergotaminové toxicitě.
- Perorálně podávaný midazolam spolu s klarithromycinem je kontraindikován.
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s výskytem prodloužení QT intervalu (vrozené nebo dokumentované získané prodloužení QT intervalu) nebo komorových arytmií, včetně torsades de pointes v anamnéze (viz body 4.4 a 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny, tedy s lovastatinem či simvastatinem), které podléhají rozsáhlé metabolizaci CYP3A4, z důvodu zvýšeného rizika vzniku myopatie, včetně rhabdomyolýzy viz bod 4.5).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s poruchami elektrolytové rovnováhy (hypokalemie nebo hypomagnesemie, kvůli riziku prodloužení intervalu QT).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům, kteří trpí závažným selháním jater a současně postížením funkce ledvin.
- Stejně jako u jiných silných inhibitorů CYP3A4, klarithromycin nesmí být podáván u pacientů užívajících kolchicin.
- Současné podávání klarithromycinu a lomitapidu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

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

### Porucha funkce ledvin

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

### Porucha funkce jater

Klarithromycin je metabolizován přednostně játry. Zvýšená pozornost má být věnována podání antibiotika pacientům s poruchou funkce jater.

U pacientů léčených klarithromycinem byly hlášeny případy jaterní dysfunkce, včetně zvýšení hodnot jaterních enzymů, hepatocelulární a/nebo cholestatické hepatitidy (se žloutenkou nebo bez ní). Toto postižení jater může být závažné a je obvykle reverzibilní. Byly hlášeny případy fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Je možné, že někteří z těchto pacientů měli preexistující onemocnění jater nebo užívali jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Pacienty je třeba poučit, aby ukončili léčbu a ohlásili svému lékaři, pokud se u nich vyskytnou jakékoli známky či příznaky rozvoje onemocnění jater, jako jsou anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, pruritus nebo bolesti břicha.

### Kolchicin

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

### Zkřížená rezistence a zkřížená hypersenzitivita s jinými antibiotiky

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

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

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

Pseudomembranózní kolitida byla popsána téměř u všech antibakteriálních přípravků, včetně makrolidových antibiotik; její závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující.

Průjem, jehož původcem je *Clostridium difficile* (*C. difficile* associated diarrhea, CDAD), byl hlášen při podávání prakticky všech antibakteriálních léčiv včetně klarithromycinu; jeho závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antimikrobiálními léčivy pozměňuje normální střevní flóru, což může vést k přemnožení bakterií *C. difficile*. Na možnost CDAD je třeba myslet u všech pacientů, u nichž se vyskytl průjem následně po léčbě antibiotiky. Anamnézu je potřeba odebrat velmi pečlivě, protože případy výskytu CDAD byly hlášeny i po dvou měsících po léčbě antibiotiky. Z tohoto důvodu je třeba zvážit přerušování léčby klarithromycinem bez ohledu na jeho indikaci. Je třeba provést mikrobiální vyšetření a zahájit vhodnou léčbu. Je zapotřebí vyhnout se léčivům zpomalujícím peristaltiku.

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

### Kardiovaskulární příhody

Při léčbě makrolidy včetně klarithromycinu bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a QT intervalu, kde hrozí riziko vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Protože

následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsades de pointes), má být klarithromycin podáván s opatrností u následujících pacientů:

- U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, závažnou kardiální insuficiencí, poruchami vedení vzruchu nebo klinicky relevantní bradykardií.
- Klarithromycin nesmí být podán pacientům s poruchami hladin elektrolytů jako je hypokalemie a hypomagnezemie (viz bod 4.3).
- U pacientů současně užívajících jiná léčiva, která mohou prodloužení QT intervalu vyvolávat (viz bod 4.5).
- Současné podávání klarithromycinu s astemizolem, cisapridem, domperidonem, pimozidem a terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Klarithromycin nesmí být podáván pacientům s vrozenou či prokázanou získanou prolongací QT intervalu nebo komorovými arytmiemi v anamnéze (viz bod 4.3). Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně klarithromycinu. Při předepisování klarithromycinu je třeba zvážit tato rizika s ohledem na přínosy léčby.

#### Pneumonie

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

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

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

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

Opatrnosti je zapotřebí, pokud je klarithromycin podáván s léčivými, která indukují enzymy cytochromu CYP3A (viz bod 4.5).

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

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

Současné podávání klarithromycinu spolu s lovastatinem či simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Opatrnost si vyžaduje podávání klarithromycinu s ostatními statiny. Hlášení o rhabdomyolýze byla zaznamenána u pacientů léčených klarithromycinem současně se statiny. Pacienti mají být monitorováni kvůli příznakům myopatie. V situacích, kdy se použít klarithromycinu se statiny nelze vyhnout, se doporučuje užít nejnižší možnou dávku statinu.

Použití statinu, který není závislý na metabolismu CYP3A (např. fluvastatinu) je možné zvážit (viz bod 4.5).

#### Perorální antidiabetika/inzulin

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

#### Perorální antikoagulancia

Spontánní hlášení z postmarketingového období naznačují, že současné podávání klarithromycinu a perorálních antikoagulancií může účinky perorálních antikoagulancií zvyšovat. Existuje riziko závažné hemoragie a významného prodloužení INR a protrombinového času, pokud je klarithromycin podáván současně s warfarinem. Pokud pacienti užívají současně klarithromycin a perorální antikoagulancia (např. warfarin viz bod 4.4), je zapotřebí u nich pravidelně monitorovat INR a protrombinový čas. Při současném podávání klarithromycinu a přímo působících perorálních antikoagulancií, jako jsou dabigatran, rivaroxaban a apixaban, je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.5) zapotřebí zvýšená opatrnost.

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

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

##### Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid, a terfenadin

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

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

##### Chinidin, disopyramid

Po uvedení klarithromycinu na trh se při současném používání klarithromycinu a chinidinu nebo disopyramidu vyskytly torsades de pointes. Během léčby klarithromycinem mají být monitorovány sérové hladiny těchto léků.

##### Ergotamin/dihydroergotamin

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

##### Perorálně podávaný midazolam

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

### Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)

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

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

### Lomitapid

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

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

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

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

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

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

### Etravirin

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

### Flukonazol

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

### Ritonavir

Farmakokinetická studie ukázala, že současné podávání 200 mg ritonaviru každých 8 hodin a 500 mg klarithromycinu každých 12 hodin vedlo k výrazné inhibici metabolismu klarithromycinu. Současné podání ritonaviru vedlo ke zvýšení hodnoty  $C_{max}$  klarithromycinu o 31 %,  $C_{min}$  o 182 % a AUC o 77 %. Byla pozorována prakticky úplná inhibice tvorby 14-OH-klarithromycinu. Díky širokému rozsahu terapeutických dávek klarithromycinu u pacientů s normální funkcí ledvin není nutné dávku klarithromycinu snižovat.

U pacientů s poškozením ledvin však mají být provedeny následující úpravy: u pacientů s clearance kreatininu 30–60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 %, což znamená maximální dávka 1 tablety klarithromycinu s řízeným uvolňováním denně. U pacientů s poškozením ledvin však mají být provedeny následující úpravy: u pacientů s  $CL_{CR}$  30–60 ml/min má být dávka klarithromycinu snížena o 50 % a u pacientů s  $CL_{CR} < 30$  ml/min o 75 %. Dávky přesahující 1 g/den nemají být podávány současně s ritonavirem.

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

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

#### Interakce zprostředkované CYP3A

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

O následujících léčivých přípravcích je známo nebo se předpokládá, že se metabolizují přes CYP3A izoenzym: alfentanil, alprazolam, astemizol, bromokriptin, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, domperidon, námelové alkaloidy, ibrutinib, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypická antipsychotika (např. kvetiapin), pimozid, chinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam a vinblastin.

Podobný mechanismus lékových interakcí prostřednictvím jiného izoenzymu cytochromového systému P450 je znám u fenytoinu, theofylinu a valproátu.

#### Antiarytmika

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

Byly hlášeny postmarketingové případy hypoglykemie při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu. Proto mají být monitorovány hladiny glukózy v krvi při současném podávání klarithromycinu a disopyramidu.

#### Perorální antidiabetika/inzulin

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

#### Omeprazol

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

#### Sildenafil, tadalafil a vardenafil

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

#### Theofylin, karbamazepin

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

#### Tolterodin

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

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

Pokud byl midazolam užíván současně s klarithromycinem ve formě tablet (500 mg dvakrát denně), byly AUC midazolamu zvýšeny 2,7krát po intravenózním podání midazolamu a 7krát po jeho perorálním podání. Je třeba vyhnout se současnému užívání perorálně podaného midazolamu a klarithromycinu. Pokud je midazolam podán intravenózně současně s klarithromycinem, je třeba důsledně sledovat odezvu pacienta, aby bylo možno upravit dávku léčiva. Při podání midazolamu cestou vstřebání přes ústní sliznici (bukálně), kdy látka obchází presystémovou eliminaci, bude interakce spíše podobná interakci při intravenózním podání midazolamu než při perorálním podání. Stejná doporučení lze také aplikovat na jiné benzodiazepiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, včetně triazolamu a alprazolamu. U benzodiazepinů, jejichž eliminace není závislá na CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinicky významná interakce s klarithromycinem nepravděpodobná.

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

### **Jiné lékové interakce**

#### Přímo působící perorální antikoagulantia (DOAC)

Přímo působící perorální antikoagulantium dabigatran je substrát efluxního transportéru P-gp. Rivaroxaban a apixaban jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a také jsou substráty P-gp.

Při současném podávání klarithromycinu a těchto látek je zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (viz bod 4.4) zapotřebí zvýšená opatrnost.

#### Aminoglykosidy

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

#### Kolchicin

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

#### Digoxin

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

#### Zidovudin

Interakční klinické studie klarithromycinu podávaného ve formě tablet s řízeným uvolňováním a zidovudinu nebyly zatím provedeny. Pokud je nutné současné používání klarithromycinu a zidovudinu, je vhodné podávat klarithromycin ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

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

#### Fenytoin a valproát

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

### **Obousměrné lékové interakce**

#### Atazanavir

Oba léčivé přípravky, jak klarithromycin, tak atazanavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A a byla u nich prokázána obousměrná léková interakce. Současné užívání klarithromycinu (500 mg denně) spolu s atazanavirem (400 mg jednou denně) vedlo k 2násobnému vzestupu expozice klarithromycinu a 70% poklesu expozice 14-OH-klarithromycinu, spolu s 28% vzestupem AUC atazanaviru. Z důvodu rozsáhlé terapeutické šíře klarithromycinu nemusí být u pacientů s normální renální funkcí potřeba dávky klarithromycinu upravit. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) mají být dávky klarithromycinu sníženy o 50 %. U pacientů

s clearance kreatininu < 30 ml/min mají být dávky klarithromycinu sníženy o 75 % a užitá vhodná forma klarithromycinu. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 000 mg za den nesmí být spolu s inhibitory proteázy užíván.

#### Blokátory kalciových kanálů

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

#### Itrakonazol

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

#### Sachinavir

Obě léčiva, jak klarithromycin, tak sachinavir, jsou substráty a inhibitory CYP3A, což vede k obousměrné lékové interakci. Současné užívání klarithromycinu (500 mg 2× denně) a sachinaviru (měkké tobolky, 1200 mg 3× denně) vedlo u 12 zdravých dobrovolníků k tomu, že v ustáleném stavu byly hodnoty AUC o 177 % a  $C_{max}$  o 187 % vyšší než ty, které se vyskytují při samostatném užití sachinaviru. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  klarithromycinu byly přibližně o 40 % vyšší než ty při samostatném užití klarithromycinu. Pokud jsou tyto léčivé přípravky užívány po omezenou dobu a ve studovaných dávkách a formách, není nutná úprava dávek. Výsledky lékových interakčních studií při užití měkkých tobolek nemusí odpovídat účinkům, které se vyskytují při užití sachinaviru ve formě tvrdých tobolek. Výsledky z lékových interakčních studií provedených se sachinavirem užívaným samostatně nemusí být shodné s účinky, které se vyskytovaly při léčbě kombinací sachinaviru/ritonaviru. Pokud je sachinavir užíván spolu s ritonavirem, je třeba zvážit možný vliv ritonaviru na klarithromycin (viz bod 4.4).

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

#### Těhotenství

Bezpečnost používání klarithromycinu během těhotenství nebyla stanovena.

V preklinických studiích u potkanů při dávce 150 mg/kg/den podávané perorálně byl pozorován velmi nízký výskyt kardiovaskulárních anomálií. Tyto defekty nebyly pozorovány při intravenózní aplikaci v dávce 160 mg/kg/den (studie TA87-485).

Na základě rozdílných výsledků ze studií na zvířatech a zkušeností u člověka nelze vyloučit možnost nežádoucích účinků na embryofetální vývoj. Některé observační studie hodnotící expozici klarithromycinu během prvního a druhého trimestru uvádějí zvýšené riziko spontánního potratu ve srovnání se situací, kdy ve stejném období nebyla podávána žádná antibiotika nebo byla podávána jiná antibiotika. Dostupné epidemiologické údaje o riziku závažných vrozených vad po podávání makrolidů včetně klarithromycinu během těhotenství poskytují protichůdné výsledky.

Proto se nedoporučuje používání během těhotenství bez pečlivého zvážení přínosů oproti riziku.

#### Kojení

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

## Fertilita

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

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### a. Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky intravenózního podání byl zánět v místě aplikace, citlivost na dotyk, zánět žil a bolestivost. Nejobvyklejším nežádoucím účinkem nevázaným na i.v. podání byla změna chuťového vnímání.

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během klinického testování perorálního klarithromycinu jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů, byly gastrointestinální obtíže, jako jsou nauzea, dyspepsie, zvracení, bolesti břicha a průjem. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle nezávažné a jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem makrolidových antibiotik (viz část b. bodu 4.8). Ostatní nežádoucí účinky zahrnovaly bolest hlavy, změny chuti a přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů.

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

#### b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Následující tabulka zobrazuje nežádoucí účinky hlášené z provedených klinických studií a z hlášení 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.

Nežádoucí účinky, jejichž výskyt je v souvislosti s klarithromycinem přinejmenším možný, jsou rozděleny dle následující frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Celulitida <sup>1</sup> , kandidóza, gastroenteritida <sup>2</sup> , infekce <sup>3</sup> , vaginální infekce	Pseudomembranózní kolitida, erysipel
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytémie <sup>3</sup> , eozinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému			Anafylaktoidní reakce <sup>1</sup> , hypersenzitivita	Anafylaktická reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie, snížení chuti k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost, nervozita <sup>3</sup>	Psychotické poruchy, stav zmatenosti, depersonalizace, deprese, dezorientace, halucinace, abnormální sny
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie, bolest hlavy	Ztráta vědomí <sup>1</sup> , dyskineze <sup>1</sup> , závratě, somnolence <sup>6</sup> , třes	Křeče, ztráta chuti, parosmie, anosmie, parestezie
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, poruchy sluchu, tinitus	Ztráta sluchu
Srdeční poruchy			Srdeční zástava <sup>1</sup> , síňové fibrilace <sup>1</sup> , prodloužení QT na EKG <sup>7</sup> , extrasystoly <sup>1</sup> , palpitace	Torsades de pointes <sup>7</sup> , komorová tachykardie <sup>7</sup> , ventrikulární fibrilace
Cévní poruchy		Vazodilatace <sup>1</sup>		Krvácení <sup>8</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma <sup>1</sup> , epistaxe <sup>2</sup> , plicní embolie <sup>1</sup>	
Gastrointestinální poruchy		Průjem <sup>9</sup> , zvracení, dyspepsie, nauzea, bolest břicha	Ezofagitida <sup>1</sup> , gastroezofageální refluxní choroba <sup>2</sup> , gastritida, proktalgie <sup>2</sup> , stomatitida, glositida, distenze břicha <sup>4</sup> , zácpa, sucho v ústech, říhání, flatulence	Akutní pankreatitida, změny zbarvení jazyka, změny zbarvení zubů
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní testy	Cholestáza <sup>4</sup> , hepatitida <sup>4</sup> , zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení GMT <sup>1</sup>	Selhání jater <sup>11</sup> , hepatocelulární žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Rash, hyperhidróza	Bulózní dermatitida <sup>1</sup> , pruritus, urtikarie, makulopapulární exantém <sup>3</sup>	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>5</sup> , toxická epidermální nekrolýza <sup>5</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové spasmy <sup>3</sup> , muskuloskeletální ztuhlost <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolýza <sup>2,12</sup> , myopatie
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení kreatininu v krvi <sup>1</sup> , zvýšení urey v krvi <sup>1</sup>	Renální selhání, intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě injekčního vpichu <sup>1</sup>	Bolesti v místě injekčního vpichu <sup>1</sup> , zánět v místě injekčního vpichu <sup>1</sup>	Malátnost <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , astenie, bolesti na hrudi <sup>4</sup> , mrazení <sup>4</sup> , únava <sup>4</sup>	
Vyšetření			Abnormální poměr albuminu ku globulinu <sup>1</sup> , zvýšení alkalické fosfatázy v krvi <sup>4</sup> , zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi	Zvýšení INR <sup>8</sup> , prodloužení protrombinového času <sup>8</sup> , změny barvy moči

\*Jelikož jsou tyto účinky hlášeny spontánně z populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě určit jejich frekvenci nebo zjistit příčinný vztah k užitému léku. Odhadovaná patientská expozice klarithromycinu je vyšší než 1 bilion dní užívání.

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky hlášené pouze u přípravku ve formě prášku pro infuzní roztok

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

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

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

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

<sup>6, 11, 12</sup> viz oddíl c)

### **c. Popis vybraných nežádoucích účinků**

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

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

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

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

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

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

#### ***d. Pediatrickí pacienti***

U dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let byly provedeny klinické studie s užitím perorální suspenze klarithromycinu. Z tohoto důvodu by děti ve věku do 12 let měly užívat klarithromycin ve formě perorální suspenze. Pro stanovení dávkování pro použití klarithromycinu intravenózně u pacientů ve věku do 18 let není k dispozici dostatek dat.

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

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

##### **Imunokompromitovaní pacienti**

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

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u dospělých pacientů léčených celkovými denními dávkami klarithromycinu od 1 000 mg do 2 000 mg, byly: nauzea, zvracení, změny chuti, bolesti břicha, průjem, exantém, flatulence, bolest hlavy, zácpa, poruchy sluchu, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) v séru a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) v séru. Dále byly v nízké frekvenci hlášeny i nežádoucí účinky zahrnující dyspnoii, insomnii a sucho v ústech. Incidence byly srovnatelné jak u pacientů léčených dávkou 1 000 mg, tak u pacientů léčených dávkou 2 000 mg, byly však 3–4krát vyšší u těch pacientů, kteří byli léčeni dávkou 4 000 mg.

U těchto imunokompromitovaných pacientů bylo hodnocení laboratorních hodnot provedeno tak, že byly analyzovány ty hodnoty, které u daného testu překračovaly běžný rozsah abnormálních hodnot (tj. extrémně vysoké nebo naopak nízké limity). Na základě těchto kritérií mělo cca 2–3 % pacientů léčených klarithromycinem v dávkách 1 000 mg nebo 2 000 mg výrazně abnormální hladiny AST a ALT a abnormálně nízký počet leukocytů a trombocytů. Nižší procento pacientů v těchto dvou skupinách mělo také zvýšené hladiny dusíku močovinového v krvi (BUN). Lehce vyšší incidence abnormálních hodnot byla pozorována u pacientů dostávajících dávku 4 000 mg, a to ve všech parametrech, s výjimkou 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## 4.9 Předávkování

Dostupné zprávy uvádějí, že požití velkého množství klarithromycinu může vyvolat gastrointestinální symptomy. Jeden pacient s anamnézou bipolární afektivní poruchy požil 8 g klarithromycinu výsledkem byla psychická alterace, rozvoj paranoidního chování, hypokalemie a hypoxemie.

Nežádoucí účinky, které doprovázejí předávkování, je nutno řešit rychlým vyloučením nevstřebaného léku a zavedením podpůrných opatření. Podobně jako u jiných makrolidových antibiotik nelze očekávat, že by hemodialýza nebo peritoneální dialýza výrazněji ovlivnila sérové hladiny klarithromycinu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA09

Klarithromycin je polosyntetické makrolidové antibiotikum, získané substitucí hydroxylové skupiny skupinou  $\text{CH}_3\text{O}$  na 6. pozici laktonového kruhu erythromycinu. Přesně vzato je klarithromycin 6-0-methyl-erythromycin A.

#### Mikrobiologie

Klarithromycin působí antibakteriálně vazbou na 50S ribozomální podjednotky citlivých bakterií a inhibuje jejich proteosyntézu. Studie prokázaly, že klarithromycin má také mukolytický efekt.

*In vitro* je klarithromycin vysoce účinný proti široké paletě aerobních a anaerobních grampozitivních a gramnegativních mikroorganismů. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klarithromycinu jsou o jedno  $\log_2$  ředění účinnější než MIC erythromycinu.

Z výsledků vyšetření *in vitro* je vidět, že klarithromycin má vynikající účinek proti bakteriím *Legionella pneumophila* a *Mycoplasma pneumoniae*. Dále je znám baktericidní účinek proti bakterii *Helicobacter pylori*; tento účinek klarithromycinu je při neutrální hodnotě pH vyšší než při kyselé hodnotě pH. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* rovněž ukazují, že toto antibiotikum je účinné proti klinicky významným druhům mykobakterií.

*In vitro* rezistentní ke klarithromycinu jsou enterobakterie, *Pseudomonas sp.* a ostatní gramnegativní laktózu nefermentující tyčinky.

Bylo prokázáno, že klarithromycin je účinný jak *in vitro*, tak při léčbě infekcí způsobených následujícími mikroorganismy:

#### **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

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

#### **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

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

#### **Jiné mikroorganismy**

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

## **Mykobakterie**

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

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

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

Klinický význam následujících údajů získaných *in vitro* není znám. Účinnost klarithromycinu byla prokázána *in vitro* proti většině kmenů níže uvedených mikroorganismů; bezpečnost a účinnost klarithromycinu v léčbě klinických infekcí způsobených těmito mikroorganismy však doposud nebyly stanoveny v adekvátních a dobře kontrolovaných klinických studiích.

## **Helicobacter**

*Helicobacter pylori*

*H. pylori* byl izolován ze vzorků odebraných 104 pacientům a stanovena hodnota MIC klarithromycinu. U čtyř pacientů byly zjištěny rezistentní kmeny, u dvou středně citlivé kmeny a 98 pacientů mělo kmeny citlivé na klarithromycin.

Klinický význam následujících údajů získaných *in vitro* není znám. Účinnost klarithromycinu byla prokázána *in vitro* proti většině kmenů níže uvedených mikroorganismů; bezpečnost a účinnost klarithromycinu v léčbě infekcí způsobených těmito mikroorganismy však doposud nebyly stanoveny v adekvátních a dobře kontrolovaných klinických studiích.

## **Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Streptococcus agalactiae*, streptokoky (skupiny C, F, G), *Streptococcus viridans*

## **Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

## **Anaerobní grampozitivní mikroorganismy**

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

## **Anaerobní gramnegativní mikroorganismy**

*Bacteroides melaninogenicus*

## **Spirochety**

*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

## **Kampylobacter**

*Campylobacter jejuni*

Hlavním metabolitem klarithromycinu u lidí a dalších primátů je mikrobiologicky aktivní metabolit 14(R)-hydroxy-klarithromycin (14-OH-klarithromycin). Tento metabolit je stejně účinný nebo 1–2krát méně účinný než výchozí sloučenina proti většině mikroorganismů – kromě *H. influenzae*, proti němuž je dvakrát účinnější. *In vitro* a *in vivo* se účinek výchozí sloučeniny a 14-OH-metabolitu proti bakterii *H. influenzae* buď sčítá, nebo je synergický, v závislosti na bakteriálním kmeni.

U několika modelových experimentálních infekcí u zvířat bylo zjištěno, že klarithromycin je 2–10krát účinnější než erythromycin. Ukázalo se například, že je účinnější než erythromycin při léčbě systémových infekcí u myši, subkutánního abscesu u myši a infekcí dýchacích cest u myši

vyvolaných bakteriemi *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* a *H. influenzae*. U morčat s legionelovou infekcí byl tento účinek výraznější; intraperitoneálně aplikovaná dávka 1,6 mg/kg/den klarithromycinu byla účinnější než erythromycin v dávce 50 mg/kg/den.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*In vitro*: při koncentraci v lidské plazmě 0,45–4,5 µg/ml je vazba klarithromycinu na proteiny průměrně 70 %.

*In vivo*: studie ukázaly, že hladiny klarithromycinu v tkáních, s výjimkou centrálního nervového systému, byly několikrát vyšší než v cirkulaci. Nejvyšší hladiny byly obvykle nalezeny v játrech a v plicích, kde poměr tkáň/plazma (T/P) dosahoval 10 až 20.

*Normální jedinci*: v klinické studii byla na dobrovolnících sledována jediná intravenózní dávka klarithromycinu. Bylo podáváno 75, 125, 250 nebo 500 mg v objemu 100 ml jako 30minutová infuze a 500, 750 nebo 1 000 mg v objemu 250 ml jako 60minutová infuze. Průměrná vrcholová koncentrace ( $C_{max}$ ) výchozí látky dosahovala od 5,16 µg/ml po 500 mg do 9,40 µg/ml po 1 000 mg (60minutová infuze). Průměrná vrcholová koncentrace ( $C_{max}$ ) 14-hydroxy metabolitu dosahovala od 0,66 µg/ml po 500 mg do 1,06 µg/ml po 1 000 mg (60minutová infuze).

Průměrný poločas terminální fáze výchozí léčivé látky v plazmě byl závislý na dávce a pohyboval se v rozmezí od 3,8 hodin po 500 mg do 4,5 hodiny po 1 000 mg (60minutová infuze). Odhadovaný průměrný poločas 14-hydroxy metabolitu v plazmě vykazoval na dávce závislý nárůst a pohyboval se v rozmezí od 7,3 hodin po 500 mg do 9,3 hodiny po 1 000 mg (60minutová infuze). Průměrná plocha pod křivkou koncentrace versus čas (AUC) se v závislosti na dávce nelineárně zvětšovala v případě výchozího léčiva od 22,29 hod. x µg/ml po dávce 500 mg do 53,26 hod. x µg/ml po dávce 1 000 mg. Průměrná plocha pod křivkou koncentrace versus čas (AUC) 14-hydroxy metabolitu se pohybovala od 8,16 hod. x µg/ml po dávce 500 mg do 14,76 hod. x µg/ml po dávce 1 000 mg (60 minutová infuze).

V klinické studii opakovaných dávek bylo jedincům po 7 dní podáváno 125 a 250 mg i.v. klarithromycinu v konečném objemu 100 ml po dobu 30 minut nebo 500 a 750 mg v konečném objemu 250 ml po dobu 60 minut. Dávky byly opakovány každých 12 hodin.

V této studii se průměrná vrcholová koncentrace klarithromycinu v rovnovážném stavu ( $C_{max}$ ) zvyšovala od 5,5 µg/ml po dávce 500 mg do 8,6 µg/ml po dávce 750 mg. Průměrný poločas terminální fáze byl 5,3 hodin po 60minutové infuzi 500 mg a po 4,8 hodiny po 60minutové infuzi 750 mg.

Pozorovaná průměrná koncentrace v rovnovážném stavu ( $C_{max}$ ) 14-hydroxy metabolitu stoupala od 1,02 µg/ml u dávky 500 mg až po 1,37 µg/ml u dávky 750 mg. Průměrné poločasy terminální fáze tohoto metabolitu byly 7,9 hod. a 5,4 hod. pro dávkovací skupiny 500 mg a 750 mg. Nebyl zjištěn žádný trend spojený s dávkováním.

Při perorálním podávání 250 mg dvakrát denně bylo vrcholových plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu dosaženo ve 2 až 3 dnech (průměrně 1 µg/ml pro klarithromycin a 0,6 µg/ml pro 14-hydroxy klarithromycin). Poločasy eliminace výchozího léku a jeho metabolitu činily 3–4 hodiny a 5–6 hodin. Při perorálním dávkování 500 mg dvakrát denně bylo dosaženo  $C_{max}$  v rovnovážném stavu u klarithromycinu a jeho hydroxy metabolitu po 5 dávkách. Po 5–7 dávkách byly  $C_{max}$  klarithromycinu v rovnovážném stavu průměrně 2,7–2,9 µg/ml, pro jeho hydroxy metabolit 0,88–0,83 µg/ml. Poločas výchozí látky při 500mg dávce byl 4,5–4,8 hodiny, zatímco pro 14-hydroxy klarithromycin 6,9–8,7 hodiny. V rovnovážném stavu se hladiny 14-hydroxy klarithromycinu nezvyšovaly proporcionálně s dávkou klarithromycinu a poločasy jak klarithromycinu, tak jeho hydroxy metabolitu měly rostoucí trend při vyšších dávkách. Toto nelineární farmakokinetické chování klarithromycinu spolu s povšechným poklesem tvorby 14-hydroxylovaných a N-

demetylovaných produktů při vyšším dávkování naznačuje, že je metabolismus klarithromycinu ve vysokých dávkách saturován.

Hlavním metabolitem je v lidské plazmě 14-hydroxy-(R)-/ epimer klarithromycinu s vrcholovými hladinami 0,5 µg/ml a 1,2 µg/ml po perorálním dávkování 250 mg a 1 200 mg. U lidí, kterým byla podána jediná perorální dávka 250 mg nebo 1 200 mg klarithromycinu, činí exkrece do moči 37,9 % nebo 46 % při vyšší dávce. Vylučování stolicí přispívá při těchto dávkách 40,2 % nebo 29,1 %.

*Pacienti:* klarithromycin a jeho 14-OH metabolit se rychle distribuují v tělesných tkáních a tekutinách. Koncentrace v tkáních jsou obvykle několikrát vyšší než v séru. Zde jsou některé příklady koncentrací v tkáních a séru:

*Koncentrace klarithromycinu po podání 250 mg každých 12 hodin*

Typ tkáně	Tkáň (µg/g)	Sérum (µg/ml)
Tonzily	1,6	0,8
Plíce	8,8	1,7

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Ve studii srovnávající skupinu zdravých osob se skupinou osob s poruchou funkce jater, jimž byl podáván klarithromycin v dávce 250 mg 2× denně po dobu 2 dnů a 250 mg 1× denně třetí den, nebyly pozorovány významné rozdíly mezi plazmatickými hladinami v ustáleném stavu a systémovým vylučováním klarithromycinu u obou skupin. Naproti tomu koncentrace 14-OH metabolitu v ustáleném stavu byly výrazně nižší ve skupině osob s poruchou jaterní funkce. Snížené vylučování klarithromycinu ve formě 14-OH metabolitu bylo částečně vynahrazeno zvýšením renální clearance mateřské látky výsledkem byly srovnatelné hladiny mateřské látky v ustáleném stavu u osob s poruchou funkce jater i zdravých osob. Tyto výsledky ukazují, že u osob se středně těžkou i s těžkou poruchou funkce jater, avšak s normální funkcí ledvin, není třeba provádět žádné úpravy dávek.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Byla provedena studie s cílem zhodnotit a srovnat farmakokinetický profil opakované perorální aplikace dávky 500 mg klarithromycinu u osob s normální a sníženou funkcí ledvin. Plazmatické hladiny, poločas, hodnoty  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  a AUC klarithromycinu a jeho 14-OH metabolitu byly vyšší u osob s poruchou funkce ledvin. Hodnota  $K_{elim}$  a vylučování močí byly nižší. Rozsah rozdílů v těchto parametrech závisel na stupni poruchy renální funkce; čím těžší byla porucha, tím významnější byl rozdíl (viz bod 4.2).

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetický profil opakovaných dávek 500 mg klarithromycinu byl studován u starších zdravých mužů a žen a srovnán se skupinou mladých zdravých dospělých mužů. Ve skupině starších osob byly plazmatické hladiny klarithromycinu i 14-OH metabolitu vyšší a vylučování bylo pomalejší než ve skupině mladých mužů. Nebyl však zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami při korelaci renální clearance s clearancí kreatininu. Na základě těchto výsledků lze vyvodit závěr, že metabolismus klarithromycinu závisí na renální funkci, a ne na věku.

#### *Pacienti trpící mykobakteriální infekcí*

Ačkoliv souhrnná data o podávání klarithromycinu u mykobakteriálních infekcí nejsou ještě dostupná, existují u těchto infekcí farmakokinetické údaje o použití tabletového klarithromycinu. Koncentrace klarithromycinu a 14-OH klarithromycinu, dosažené během rovnovážného stavu při podávání obvyklých dávek dospělým pacientům s HIV infekcí byly obdobné jako u normálních jedinců. Avšak při vyšších dávkách, které by mohly být nutné k léčbě mykobakteriálních infekcí,

byly koncentrace klarithromycinu mnohem vyšší než při obvyklém dávkování. U dospělých pacientů infikovaných HIV, léčených dávkou 2 000 mg/den ve dvou oddělených dávkách, se koncentrace klarithromycinu v rovnovážném stavu  $C_{max}$  pohybovaly v rozmezí 5–10  $\mu\text{g/ml}$ .  $C_{max}$  dosahující až 27 mg/ml byly pozorovány u HIV infikovaných dospělých pacientů, léčených dávkou 4 000 mg/den ve dvou rozdělených dávkách. Poločas eliminace se při tomto vyšším dávkování zdál prodloužený ve srovnání s obvyklým dávkováním u normálních jedinců. Vyšší koncentrace a delší poločas eliminace klarithromycinu, pozorovaný při těchto dávkách, je ve shodě s jeho známou nelinearitou farmakokinetiky.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Akutní toxicita*

Intravenózní  $LD_{50}$  klarithromycinu u myši činí 184 mg/kg a 227 mg/kg na základě dvou izolovaných studií. To je několikrát více než  $LD_{50}$  u potkanů (základ 64 mg/kg). U myši byly tyto hodnoty nižší než po podání léku jinou cestou. Známkami toxicity jsou u obou druhů snížená aktivita, ataxie, záškuby, tremor, dyspnoe a křeče.

Pitevni a histopatologické vyšetření přeživších myši ze studie s dosaženou  $LD_{50}=184$  mg/kg neprokázalo žádné změny spojené s podáním klarithromycinu. Avšak během dalších studií na myších a jiných zvířatech byly zaznamenány hrubé změny svědčící o plicním edému spolu s ostrůvkovitým až difúzním temně červeným zbarvením plicních laloků některých akutně uhynulých zvířat. Ačkoliv lék vyvolával obdobné účinky u myši i potkanů, byl pro potkany mnohem toxičtější. Přesný mechanismus toxicity se nepodařilo odhalit. Přestože známky akutní toxicity vypovídaly o postižení centrálního nervového systému, pitva prokázala u některých myši a potkanů plicní změny.

Akutní toxicita několika metabolitů po intravenózním podání myšim je shrnuta v následující tabulce:

Sloučenina	$LD_{50}$ (mg/kg)
Výchozí sloučenina	184 a 227
M <sub>1</sub> metabolit (desmethyl)	200
M <sub>4</sub> metabolit (descladinosyl)	256
M <sub>5</sub> metabolit (isohydroxy)	337

Známky toxicity zahrnovaly zpomalení pohybů, respirační nedostatečnost a klonické křeče. Je zřejmé, že projevy toxicity těchto metabolitů jsou srovnatelné s účinky klarithromycinu jak kvalitou, tak stupněm.

#### *Akutní podráždění žilní stěny*

Potenciální možnost iritace žilní stěny roztoky klarithromycinu byla sledována na marginální ušní žíle králíků. Tato studie prokázala, že podání jednotlivých dávek i ve vysokých koncentracích (7,5–30 mg/ml) je jen mírně dráždivé.

#### *Subakutní toxicita*

Testy subakutní toxicity při intravenózní aplikaci byly prováděny v průběhu jednoho měsíce při podávání dávek 15, 50 a 160 mg/kg/den u potkanů a 5, 15 a 40 mg/kg/den u opic. Nejvyšší dávky užití ve studiích na zjištění rozsahu u potkanů (rozsah od 20 do 640 mg/kg/den) a u opic (rozsah od 5 do 80 mg/kg/den) byly systémově toxické pro játra, biliární systém a pro ledviny. Jsou to stejné cílové orgány jako ve studiích, kde byl klarithromycin podáván perorálně.

Výskyt závažné iritace žilní stěny během jednoměsíčního podávání 160 mg/kg potkanům a 40 mg/kg opicím omezil použití dávek dostatečně vysokých k vyvolání jasně demonstrovatelné toxicity pro cílové orgány. Toto se nepodařilo eliminovat navzdory úsilí o maximalizaci dávky zvýšením infundovaného objemu a snížením rychlosti infuze.

Netoxické dávky u potkanů a opic zjištěné v jednoměsíčních testech byly 15 a 50 mg/kg/den.

#### *Embryotoxicita u potkanů*

Potkanům bylo do ocasní žíly podáno 15, 50 a 160 mg/kg/den klarithromycinu. Signifikantní známky toxicity pro matku se objevily při dávce 160 mg/kg/den (nepřibývání na váze a snížený příjem potravy) a při 50 mg/kg/den (snížený příjem potravy). Lokální vliv testované látky se projevil otoky, hematomy, nekrózou a ztrátou části ocasu u některých zvířat dostávajících nejvyšší dávky. Nebyl zaznamenán žádný vliv na implantační místa nebo resorpci. Nebyly zaznamenány žádné kosterní či orgánové abnormality, kromě výskytu samčích plodů s nesestouplými varlaty v proporcii, která odpovídala dávce.

Při perorálním podávání klarithromycinu potkanům v dávce 150 mg/kg/den byl pozorován velmi nízký výskyt kardiovaskulárních anomálií. Tyto defekty nebyly pozorovány při intravenózní aplikaci v dávkách do 160 mg/kg/den (studie TA87-485).

Takže navzdory výrazné maternální toxicitě manifestující se žilní iritací, sníženým příjmem potravy a nepřibýváním na váze nebyly v preklinických studiích prokázány žádné známky embryotoxicity, embryoletality nebo teratogenity.

#### *Embryotoxicita u králíků*

Skupinám březích králíků byl aplikován klarithromycin v dávkách 3, 10 a 30 mg/kg/den. Jedna samice dostávající 3 mg/kg/den uhynula 29. den. Žilní iritace byla zaznamenána u kontrolní a u všech léčebných skupin. Incidence a závažnost podráždění byla přímo úměrná koncentraci léčivé látky v roztoku. Známky maternální toxicity se podařilo vyvolat při dávkách 30 mg/kg/den (nepřibývání na váze a snížený příjem potravy). Výskyt potratů byl ve skupině dostávající 30 mg/kg/den signifikantně vyšší než u kontrol, ale všechny potracené plody byly makroskopicky normální. Netoxické dávky na vyvolání fetální toxicity byly 10 nebo 30 mg/kg/den.

#### *Embryotoxicita u opic*

Klarithromycin vyvolává ztráty plodů u opic, jestliže je podáván přibližně desetinásobek horní hranice perorální dávky pro člověka (500 mg 2krát denně) počínaje 20. dnem gestace. Tento účinek je připisován maternální toxicitě léku při vysokých dávkách. V další studii u těhotných opic při 2,5–5násobku obvyklé plánované maximální dávky (500 mg 2krát denně) se neobjevilo žádné zvláštní riziko pro zárodek.

Dominantní letální test u myší, kterým byl podáván klarithromycin v dávce 1 000 mg/kg/den (přibližně 70× více, než je maximální klinická denní dávka u lidí 500 mg dvakrát denně) byl jednoznačně negativní pro jakoukoli mutagenní aktivitu a ve studii segmentu I u potkanů léčených dávkou až 500 mg/kg/den (přibližně 35× více, než je maximální klinická denní dávka u lidí) po dobu 80 dní nebyl zjištěn žádný důkaz funkčního zhoršení samčí fertility dané dlouhodobým vystavením těmto velmi vysokým dávkám klarithromycinu.

#### *Mutagenita*

Byly provedeny studie na posouzení mutagenního potenciálu klarithromycinu jak v testu bez aktivace, tak v testu aktivace mikrozomy potkaních jater (Amesův test). Výsledky těchto studií nevykazují žádný mutagenní potenciál léčiva při koncentraci 25 µg a méně na Petriho misku. Při koncentraci 50 µg byla látka toxická pro všechny testované kmeny.

#### Fertilita

Studie segmentu I prováděné u potkanů při perorálních dávkách do 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na mužskou fertilitu spojené s klarithromycinem. Tato dávka je přibližně 1,9krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí (1,0 g/den, i.v.), a to na základě plochy povrchu těla a biologické dostupnosti 36 % po perorálním podání u potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxid sodný (na úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku

Chemická a fyzikální stabilita přípravku (koncentrátu) po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2–8 °C a na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### Podmínky uchovávání po následném naředění léčivého přípravku

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění rekonstituovaného přípravku jedním z rozpouštědel uvedených v bodě 6.6 byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2–8 °C a na dobu 6 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička o objemu 15 ml z čirého bezbarvého skla třídy I uzavřená zátkou z bromobutylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým odklápěcím víčkem červené barvy.

Velikost balení: 1 × 500 mg, 10 × 500 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

#### Příprava roztoku pro použití

Rekonstituce:

Přípravek Clarithromycin Olikla se rekonstituuje přidáním 10 ml sterilní vody pro injekci do lahvičky s obsahem 500 mg suché substance. Použijte výhradně sterilní vodu pro injekci, neboť jiná rozpouštědla mohou během rekonstituce vyvolat precipitaci. Nepoužívejte rozpouštědla obsahující konzervační látky nebo anorganické soli.

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

Ředění:

Před podáním přidejte rekonstituovaný přípravek (500 mg v 10 ml vody pro injekci) k minimálně 250 ml jednoho z následujících roztoků: Ringerův roztok s laktátem a 5% glukózou, 5% glukóza, Ringerův roztok s laktátem, 5% glukóza v 0,3% roztoku NaCl, 5% glukóza v 0,45% roztoku NaCl, fyziologický roztok.

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

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

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Reg. č.:15/133/18-C

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

Datum první registrace: 6. 5. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 6. 2022