

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

KLERIMED 250 mg comprimate filmate

KLERIMED 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

KLERIMED 250 mg

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 250 mg.

KLERIMED 500 mg

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 500 mg

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

KLERIMED 250 mg

Comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, convexe, având o linie mediană de rupere pe una din fețe (nu are rol de divizare în două doze egale).

KLERIMED 500 mg

Comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, convexe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecțiilor determinate de microorganisme sensibile. Indicațiile includ

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu bronșite, pneumonii).
- infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu faringită, sinuzită).
- infecții cutanate și ale țesutului subcutanat (de exemplu foliculită, celulită, erizipel).

-tratamentul curativ al infecțiilor cu Mycobacterium avium la pacienții infectați cu HIV, cu o valoare a limfocitelor CD4 mai mică sau egală cu 100/mm<sup>3</sup>.

-eradicarea infecției cu Helicobacter pylori în asociere cu un alt antibiotic și cu un antisecretor, în caz de boală ulceroasă gastro-duodenală (vezi informații suplimentare) Claritromicina este indicată la adulți și la copii cu vârsta de 12 ani și peste.

Înainte de prescriere, se recomandă consultarea ghidurilor privind prevalența rezistenței antibioticelor la nivel local precum și recomandările din practica medicală privind prescrierea antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

*Adulți:*

Doza uzuală recomandată este de 250 mg claritromicină (un comprimat filmat 250 mg) de 2 ori pe zi; în cazul infecțiilor severe, doza poate fi crescută până la 500 mg claritromicină (2 comprimate filmate Klerimed 250 mg) de 2 ori pe zi. Durata obișnuită a tratamentului este de 6 - 14 zile.

*Copii cu vârsta peste 12 ani (adolescenți)*

Se recomandă aceleași doze ca la adulți.

*Copii cu vârsta sub 12 ani*

Studiile clinice cu claritromicină suspensie pediatrică au fost efectuate la copii între 6 luni și 12 ani. Nu este recomandată utilizarea Klacid 250 mg la copiii sub 12 ani. Ca urmare, pentru copiii cu vârsta sub 12 ani, se recomandă administrarea unor forme farmaceutice corespunzătoare vârstei (granule pentru suspensie orală).

*Insuficiența renală:*

În general, nu este necesară scăderea dozei, cu excepția cazurilor de insuficiență renală severă, cu clearance al creatininei < 30 ml/min. În aceste cazuri, doza totală zilnică trebuie redusă la 250 mg claritromicină o dată pe zi în infecțiile ușoare/moderate sau la 250 mg claritromicină de 2 ori pe zi în infecțiile severe.

*Infecții micobacteriene:*

La adulți, doza recomandată inițial este de 500 mg claritromicină (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi.

În cazul pacienților cu SIDA, tratamentul infecțiilor extinse cu doza maximă trebuie continuat atâta timp cât se observă o ameliorare clinică și microbiologică. Claritromicina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antimicobacteriene.

Tratamentul infecțiilor micobacteriene netuberculoase trebuie continuat la recomandarea medicului. La adulți, doza recomandată este de 500 mg claritromicină.

*Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori la pacienți cu ulcer duodenal (adulți).*

Scheme terapeutice:

*Triplă terapie (7 până la 14 zile):* 500 mg claritromicină (2 comprimate Klerimed 250 mg) de 2 ori pe zi în asociere cu lansoprazol 30 mg de 2 ori pe zi și amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 până la 14 zile.

*Triplă terapie (7 zile):* 500 mg claritromicină (2 comprimate Klerimed 250 mg) de 2 ori pe zi în asociere cu lansoprazol 30 mg de 2 ori pe zi și metronidazol 400 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 zile.

*Triplă terapie (7 zile):* 500 mg claritromicină (2 comprimate Klerimed 250 mg) de 2 ori pe zi în asociere cu omeprazol 40 mg o dată pe zi și amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi sau metranidazol 400 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 zile.

*Triplă terapie (10 zile):* 500 mg claritromicină (2 comprimate Klerimed 250 mg) de 2 ori pe zi în asociere cu amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi și omeprazol 20 mg o dată pe zi, timp de 10 zile.

*Insuficiența hepatică:*

De obicei nu este necesară scăderea dozei, dar, deoarece ficatul reprezintă principala cale de excreție, se recomandă prudență.

*Mod de administrare*

Klerimed se administrează oral. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea claritromicinei.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la claritromicină, la alte antibiotice din clasa macrolidelor sau la oricare dintre excipienții medicamentului (vezi pct. 6.1).

- administrarea concomitentă a claritromicinei cu următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, pimozidă, terfenadină, deoarece poate determina prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).
- administrarea concomitentă a claritromicinei cu alcaloizi din ergot (ergotamină sau dihidroergotamină) este contraindicată, deoarece poate să apară toxicitate de tip ergot.
- administrarea concomitentă a claritromicinei cu midazolam cu administrare orală este contraindicată (vezi pct. 4.5).
- administrarea concomitentă a claritromicinei cu ticagrelor sau cu ranolazină este contraindicată.
- claritromicina nu trebuie administrată la pacienți cu istoric de interval QT prelungit sau de aritmii cardiace, inclusiv torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).
- claritromicina nu trebuie administrată la pacienți cu hipopotasemie (risc de prelungire a intervalului QT).
- claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții care suferă de insuficiență hepatică severă, în asociere cu insuficiență renală.
- - administrarea concomitentă cu inhibitori ai CoA-HMG reductazei (statine) care sunt metabolizate extensive prin intermediul CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină), datorită riscului crescut de apariție a miopatiei, inclusiv rhabdmioliză (vezi pct. 4.4).
- ca și în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată concomitent cu colchicina.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Claritromicina nu trebuie administrată gravidelor, mai ales în primele trei luni de sarcină, fără evaluarea atentă a beneficiilor și a riscului (vezi pct. 4.6).

Claritromicina trebuie administrată cu precauție pacienților cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Claritromicina este excretată în principal la nivel hepatic. Ca urmare, acest antibiotic trebuie administrat cu precauție pacienților cu funcție hepatică alterată. Claritromicina trebuie administrată de asemenea cu precauție pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă.

S-au raportat cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut afecțiuni hepatice preexistente sau au luat alte medicamente hepatotoxice. Dacă apar semne și simptome ale unei afecțiuni hepatice, cum este anorexie, icter, urini hiperchrome, prurit sau abdomen sensibil, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul.

În timpul administrării majorității antibioticelor, inclusiv a macrolidelor, a fost raportată apariția colitei pseudomembranoase care poate varia ca gravitate de la forma ușoară până la forma gravă care pune viața în pericol. În timpul administrării majorității antibioticelor, inclusiv a claritromicinei, s-a raportat diaree cauzată de *Clostridium difficile*, diaree care poate fi de la forma ușoară până la colită care pune viața în pericol.

Tratamentul cu antibiotice distruge flora saprofită de la nivelul colonului ceea ce determină dezvoltarea excesivă a *C. difficile*. La toți pacienții la care în urma administrării antibioticului apare diaree, trebuie avută în vedere diareea cauzată de *C. difficile*. Deoarece s-a raportat diaree cauzată de *C. difficile* chiar și după două luni de la administrarea antibioticelor, este necesar să se facă o anamneză atentă.

Ca urmare, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu claritromicină indiferent de indicație. Trebuie să se facă teste microbiene și să se inițieze un tratament adecvat. Trebuie evitate medicamentele antiperistaltice.

#### Colchicina

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de toxicitate la colchicină în cazul administrării concomitente de claritromicină și colchicină, în special la vârstnici, dintre care, unele cazuri au fost raportate la pacienți cu insuficiență renală. În cazul acestor pacienți s-au raportat decese (vezi pct 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată.

Se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent claritromicină și triazolobenzodiazepine, cum sunt triazolam și midazolam intravenos (vezi pct. 4.5).

Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT, claritromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boală coronariană, insuficiență cardiacă severă, hipomagneziemie, bradicardie (< 50 bătăi pe minut), sau când se administrează concomitent cu alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct.4.5). Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții cu prelungirea intervalului QT congenitală sau dobândită documentată sau cu antecedente de aritmii ventriculare (vezi pct. 4.3).

Se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent claritromicină cu alte medicamente ototoxice, mai ales cu aminoglicozide. Trebuie să se monitorizeze funcțiile vestibulare și auditive în timpul și după tratament.

#### Pneumonie

Având în vedere creșterea rezistenței *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, atunci când se prescrie claritromicina pentru pneumonia comunitară, este bine să se efectueze teste pentru detectarea sensibilității la antibiotic. În pneumoniile intraspitalicești, claritromicina trebuie utilizată în combinație cu alte antibiotice adecvate.

#### Infecții ușoare până la moderate ale pielii și țesutului subcutanat

Aceste infecții sunt cauzate cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus* și de *Streptococcus pyogenes*, ambii germeni pot fi rezistenți la macrolide. De aceea, este important să se efectueze teste pentru detectarea sensibilității la antibiotic. Se recomandă alte antibiotice, de exemplu clindamicină, în cazul în care antibioticele beta-lactam nu pot fi utilizate (de exemplu prezența alergiei). În prezent, se consideră că macrolidele au un rol în tratamentul unor infecții ale pielii și țesutului subcutanat, cum sunt cele determinate de *Corynebacterium minutissimum*, acnea vulgaris și erizipel și în cazurile în care nu se poate utiliza penicilina.

În cazul reacțiilor severe acute de hipersensibilitate, cum sunt reacțiile anafilactice, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, trebuie să se întrerupă imediat tratamentul cu claritromicină și trebuie inițiat urgent tratamentul adecvat.

Claritromicina trebuie să se utilizeze cu precauție atunci când se administrează concomitent cu medicamente care induc enzima CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

#### Inhibitori ai CoA-HMG reductazei (statine)

Este contraindicată utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3) deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv de CYP3A4 și tratamentul simultan cu claritromicină le crește acestora concentrația plasmatică, ceea ce conduce la creșterea riscului de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. În cazul pacienților căror li s-a administrat concomitent claritromicină și aceste statine, au existat raportări de rabdomioliză. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată pe durata curei de tratament.

Trebuie manifestată prudență când se prescrie claritromicina împreună cu alte statine. În situațiile în care utilizarea concomitentă a claritromicinei și a statinelor nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze disponibile (înregistrată) de statină. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine a cărei metabolizare nu se face la nivelul izoenzimei CYP3A (de exemplu fluvastatină) (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor și simptomelor miopatiei.

#### Medicamente antidiabetice orale/Insulină

Utilizarea concomitentă a claritromicinei cu antidiabetice orale (cum sunt sulfonilureele) și/sau insulină poate determina hipoglicemie semnificativă. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.5).

### Anticoagulante orale

Este un risc crescut de hemoragie și de creștere semnificativă a International Normalized Ratio (INR) și a timpului de protrombină atunci când claritromicina se utilizează concomitent cu warfarina (vezi pct. 4.5). La pacienții care utilizează concomitent claritromicină și anticoagulante, trebuie să se monitorizeze frecvent INR și timpul de protrombină.

Utilizarea oricărui tratament antimicrobian, cum este și claritromicina, în tratamentul infecției cu *H. pylori*, poate să ducă la selectarea microorganismelor rezistente la antibiotic.

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea claritromicinei o perioadă mai lungă de timp determină creșterea numărului de bacterii rezistente la antibiotic și apariția micozelor. Dacă apar suprainfecții, trebuie instituit tratament adecvat.

De asemenea, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției rezistenței încrucișate între claritromicină și alte antibiotice macrolide, precum și între lincomicină și clindamicină.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

**Utilizarea următoarelor medicamente este contraindicată datorită posibilității apariției unor reacții adverse grave:**

#### Cisapridă, pimozidă, astemizol și terfenadină

La pacienții care utilizează concomitent claritromicină și cisapridă s-a raportat creșterea concentrației plasmatice de cisapridă. Aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace inclusiv tahicardii ventriculare, fibrilații ventriculare și torsada vârfurilor. S-au observat reacții adverse similare la pacienții care utilizează concomitent claritromicină și pimozidă (vezi pct. 4.3).

S-a observat că macrolidele influențează metabolizarea terfenadinei determinând creșterea concentrațiilor plasmatice de terfenadină, asociate ocazional cu aritmii cardiace cum sunt prelungirea intervalului QT, tahicardii ventriculare, fibrilații ventriculare și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3). Într-un studiu la 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de claritromicină și terfenadină a determinat o creștere de două până la trei ori a concentrației plasmatice a metabolitului acid al terfenadinei și la prelungirea intervalului QT, dar acestea nu au avut efect semnificativ din punct de vedere clinic. Reacții adverse similare au fost observate la administrarea concomitentă a astemizolului cu alte macrolide.

#### Alcaloizi din ergot

Rapoartele de după punere pe piață au arătat că administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu toxicitate acută de tip ergot caracterizată prin vasoconstricție, ischemia extremităților și a altor țesuturi inclusiv a sistemului nervos central. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu alcaloizi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### ***Efectele altor medicamente asupra claritromicinei***

Medicamentele care sunt inductori ai izoenzimei CYP3A (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Acest lucru poate avea ca efect niveluri sub-terapeutice ale claritromicinei care determină scăderea eficacității. În plus, poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale inductorului izoenzimei CYP3A, concentrații care pot să crească din cauza inhibiției CYP3A de către claritromicină (vezi de asemenea informații relevante despre inhibitorul izoenzimei CYP3A administrat). Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină determină creșterea concentrațiilor serice ale rifabutinei și scăderea concentrațiilor serice ale claritromicinei, concomitent cu o creștere a riscului de apariție a uveitei.

Următoarele medicamente sunt cunoscute sau suspectate că influențează concentrațiile plasmatice ale claritromicinei; se recomandă ajustarea dozei de claritromicină sau luarea în calcul a unui tratament alternativ:

#### Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Medicamentele puternic inductoare ale sistemului de metabolizare prin citocromul P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină, poate accelera metabolismul claritromicinei și astfel scade concentrația plasmatică a acesteia, în timp ce crește concentrația plasmatică a

14 OH-claritromicinei, un metabolit care este de asemenea activ microbiologic. Deoarece activitățile microbiologice ale claritromicinei și ale 14 OH-claritromicinei sunt diferite pentru bacterii diferite, efectul terapeutic preconizat în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu inductorii enzimatici poate fi afectat.

#### Etavirină

Expunerea la claritromicină a fost scăzută de etavirină; cu toate acestea, concentrațiile de metabolit activ, 14-OH-claritromicină, au fost crescute. Întrucât 14-OH-claritromicina are o activitate redusă asupra complexului Mycobacterium avium (MAC), activitatea totală împotriva acestui patogen poate fi alterată; ca urmare, trebuie luată în considerare alternative la claritromicină pentru tratamentul MAC.

#### Fluconazol

Administrarea concomitentă, la 21 voluntari sănătoși, de 200 mg fluconazol zilnic și 500 mg claritromicină de două ori pe zi, a determinat creșterea concentrației minime a claritromicinei în starea de echilibru (C<sub>min</sub>) și a ariei de sub curbă (ASC) cu 33% și respectiv 18 %. Concentrația în starea de echilibru a metabolitului activ 14 OH-claritromicină nu a fost influențată semnificativ de administrarea concomitentă de fluconazol. Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.

#### Ritonavir

Un studiu farmacocinetic a demonstrat că administrarea concomitentă de 200 mg ritonavir la opt ore și 500 mg claritromicină la 12 ore a avut ca rezultat inhibiția marcată a metabolismului claritromicinei. Administrarea concomitentă a ritonavirului duce la creșterea concentrației maxime (C<sub>max</sub>) a claritromicinei cu 31%, a concentrației minime (C<sub>min</sub>) cu 182% și a ariei de sub curbă (ASC) cu 77%.

S-a observat în primul rând o inhibiție completă a formării 14-hidoxi-claritromicinei. Deoarece claritromicina are o fereastră terapeutică largă, nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală trebuie luate în considerare următoarele ajustări ale dozei: la pacienții cu CLCR între 30 și

60 ml/minut, doza de claritromicină trebuie scăzută cu 50%. La pacienții cu CLCR < 30 ml/minut doza de claritromicină trebuie scăzută cu 75%. Doza de claritromicină nu trebuie să depășească 1g/zi atunci când se administrează concomitent cu ritonavir.

La pacienții cu funcție renală redusă trebuie luată în considerare, de asemenea, o ajustare a dozei atunci când ritonavir se utilizează ca potențator farmacocinetic al altor inhibitori de protează HIV, inclusiv atazanavir și saquinavir (vezi în continuare, Interacțiuni medicamentoase bidirecționale).

#### Efectele claritromicinei asupra altor medicamente

##### Interacțiuni legate de izoenzima CYP3A

Administrarea concomitentă a claritromicinei, care, se știe, inhibă CYP3A, cu un medicament metabolizat inițial de CYP3A, poate fi asociată cu creșterea concentrațiilor medicamentului, acestea determinând creșterea sau prelungirea efectului terapeutic și apariția reacțiilor adverse ale medicamentului administrat concomitent. Claritromicina trebuie să se administreze cu prudență la pacienții care primesc tratament cu alte medicamente cunoscute ca fiind substrat pentru izoenzima

CYP3A, mai ales dacă substratul pentru CYP3A are un interval de siguranță redus (de exemplu carbamazepina) și/sau substratul este metabolizat preponderent de această izoenzimă.

La pacienții care utilizează claritromicină trebuie luată în considerare ajustarea dozei și, atunci când este posibil, monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate inițial de CYP3A.

Următoarele medicamente sau clasă de medicamente sunt cunoscute sau suspectate ca fiind metabolizate de aceeași izoenzimă CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepină, cilostazol, cisapridă, ciclosporină, disopiramidă, alcaloizii ergot, lovastatină, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, anticoagulantele orale (de exemplu warfarină vezi pct. 4.4), pimoizidă, chinidină, rifabutină, sildenafil, simvastatină, tacrolimus, terfenadină, triazolam și vinblastină. Medicamente care interacționează printr-un mecanism similar prin intermediul altor izoenzime din sistemul citocromului P450 includ fenitoină, teofilină și valproat.

#### Antiaritmic

După punerea pe piață s-a raportat torsada vârfurilor pusă în evidență în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu chinidină sau disopiramidă. În timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente trebuie monitorizată electrocardiograma în ceea ce privește prelungirea intervalului QT. În timpul tratamentului cu claritromicin trebuie, de asemenea, monitorizate concentrațiile serice ale quinidinei și disopiramidei.

Au existat raportări post-marketing de hipoglicemie la administrarea concomitentă de claritromicină și disopiramidă. Ca urmare, trebuie monitorizate nivelurile glicemice pe parcursul administrării concomitente de claritromicină și disopiramidă.

#### Medicamente antidiabetice orale/Insulină

Împreună cu anumite medicamente hipoglicemice, cum sunt nateglinida și repaglinida, poate fi implicată inhibiția enzimei CYP3A de către claritromicină și poate cauza hipoglicemie atunci când sunt utilizate concomitent. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

#### Omeprazol

La subiecții adulți sănătoși s-a utilizat claritromicină (500 mg la 8 ore) concomitent cu omeprazol (40 mg zilnic). Administrarea concomitentă de claritromicină a determinat concentrații plasmatice ale omeprazolului la starea de echilibru crescute ( $C_{max}$ ,  $ASC_{0-24}$  și  $t_{1/2}$  au crescut cu 30%, 89% și respectiv 34%). Valoarea medie a pH-ului gastric în 24 ore a fost de 5,2 atunci când omeprazol s-a administrat în monoterapie și de 5,7 atunci când omeprazol s-a administrat concomitent cu claritromicină.

#### Sildenafil, tadalafil și vardenafil

Fiecare dintre acești inhibitori ai fosfodiesterazei este metabolizat, cel puțin parțial, de CYP3A, iar CYP3A poate fi inhibată de administrarea concomitentă de claritromicină.

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil poate determina o ușoară creștere a expunerii la inhibitorul de fosfodiesterază. Trebuie luată în considerare reducerea dozelor de sildenafil, tadalafil și vardenafil atunci când acestea sunt administrate concomitent cu claritromicină.

#### Teofilină, carbamazepină

Rezultatele studiilor clinice arată o creștere mică, dar semnificativă statistic ( $p \leq 0,05$ ) a concentrației plasmatice a teofilinei sau a carbamazepinei atunci când oricare dintre aceste medicamente se utilizează concomitent cu claritromicina. Trebuie luată în considerare reducerea dozei acestor medicamente.

#### Tolterodină

Metabolismul tolterodinei se face în prima fază prin isoformul 2D6 al citocromului P450 (CYP2D6). Totuși, în subgrupul populațional fără CYP2D6, calea identificată de metabolizare este prin intermediul izoenzimei CYP3A. La acest subgrup populațional, inhibarea CYP3A determină concentrații plasmatice semnificativ crescute ale tolterodinei. În prezența inhibitorilor de CYP3A poate fi necesară o reducere a dozei de tolterodină, ca de exemplu în cazul utilizării claritromicinei la populația cu metabolism scăzut prin CYP2D6.

#### Triazolobenzodiazepine (de exemplu alprozolam, midazolam, triazolam)

Atunci când midazolam se administrează concomitent cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi),  $ASC$  a midazolamului crește de 2,7 ori după administrarea intravenoasă a midazolamului și de 7 ori după administrarea orală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de midazolam cu claritromicină. În cazul în care midazolam intravenos se administrează concomitent cu claritromicină, pacienții trebuie monitorizați atent pentru ajustarea dozei.

De asemenea, aceleași precauții sunt necesare și pentru alte benzodiazepine care sunt metabolizate de CYP3A, inclusiv triazolam și alprozolam. Este puțin probabilă o interacțiune între benzodiazepinele care nu sunt metabolizate de CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) și claritromicină.

După punerea pe piață, s-au raportat interacțiuni medicamentoase și reacții adverse ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu somnolență și confuzie) în cazul administrării concomitente a claritromicinei cu triazolam. Se recomandă monitorizarea pacienților în ceea ce privește creșterea efectelor farmacologice asupra SNC.

#### ***Alte interacțiuni medicamentoase***

### Aminoglicozide

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a claritromicinei cu alte medicamente ototoxice, în special aminoglicozide (vezi pct. 4.4).

### Colchicină

Colchicina este substrat atât pentru izoenzima CYP3A cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe că CYP3A și gpP sunt inhibitate de claritromicină și de alte macrolide. Atunci când se administrează concomitent claritromicină și colchicină, inhibarea gpP și/CYP3A de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor clinice ca urmare a toxicității colchicinei (vezi pct. 4.4). Doza de colchicină trebuie redusă atunci când se administrează concomitent cu claritromicina la pacienții cu funcție renală și hepatică normală. Utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Digoxină

Digoxina este substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe, claritromicina inhibă gpP. Atunci când claritromicina și digoxina sunt administrate concomitent, inhibarea gpP de către claritromicină duce la creșterea expunerii la digoxină. În studii de după punerea pe piață, s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale digoxinei la pacienții care au primit concomitent claritromicină și digoxină. Unii pacienți au avut semne clinice specifice toxicității digoxinei, inclusiv aritmie cu potențial letal. La pacienții care primesc concomitent digoxină și claritromicină trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

### Zidovudină

La pacienții adulți infectați cu HIV, administrarea concomitentă de claritromicină și zidovudină poate determina concentrații scăzute de zidovudină la starea de echilibru. Întrucât claritromicina pare să interfereze cu absorbția zidovudinei, forma orală, administrată concomitent, acest lucru poate fi evitat alternând dozele de claritromicină și zidovudină la intervale de 4 ore. Se pare că această interacțiune nu se întâlnește la copiii infectați cu HIV dacă utilizează claritromicină suspensie orală concomitent cu zidovudină sau dideoxinozină. Este puțin probabilă această interacțiune atunci când claritromicina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

### Fenitoină și valproat

S-au raportat cazuri spontane sau publicate privind interacțiunea între inhibitorii CYP3A, inclusiv între claritromicină și medicamente care nu se consideră că sunt metabolizate de CYP3A (de exemplu fenitoină și valproat). Se recomandă determinări ale concentrațiilor serice ale acestor medicamente atunci când sunt administrate concomitent cu claritromicina. Au fost raportate creșteri ale concentrațiilor serice ale acestor medicamente.

## ***Interacțiuni medicamentoase bidirecționale***

### Atazanavir

Atât claritromicina cât și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, existând dovada interacțiunii medicamentoase bidirecționale. Administrarea concomitentă a claritromicinei (500 mg de două ori pe zi) cu atazanavir (400 mg o dată pe zi) a dus la creșterea de 2 ori a expunerii la claritromicină și o scădere cu 70% a expunerii la 14 OH-claritromicină, cu o creștere cu 28% a ASC a atazanavirului. La pacienții cu funcție renală normală, nu este necesară scăderea dozei, luând în considerare ferasta terapeutică mare a claritromicinei.

La pacienții cu afectare moderată a funcției renale (clearance-ul plasmatic al creatininei între 30 și 60 ml/min), doza claritromicinei trebuie scăzută cu 50%.

La pacienții cu clearance-ul la creatinină <30 ml/min, doza claritromicinei trebuie scăzută cu 75%. Nu trebuie să se administreze doze mai mari de 1000 mg pe zi de claritromicină concomitent cu inhibitorii de protează.

### Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă precauție în ceea ce privește administrarea concomitentă de claritromicină și blocante ale canalelor de calciu metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, verapamil, amlodipină, diltiazem) datorită riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice de claritromicină precum și cele ale



blocantelor canalelor de calciu pot crește datorită interacțiunii. La pacienții tratați concomitent cu claritromicină și verapamil s-au observat hipotensiune arterială, bradiaritmie și acidoză lactică.

#### Itraconazol

Atât claritromicina cât și itraconazol sunt substrat și inhibitori ai CYP3A, determinând interacțiuni medicamentoase bidirecționale. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice ale itraconazolului, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice ale claritromicinei.

Pacienții care utilizează concomitent itraconazol și claritromicină trebuie să fie monitorizați atent în ceea ce privește semnele și simptomele determinate de creșterea sau prelungirea efectului farmacologic.

#### Saquinavir

Atât claritromicina cât și saquinavir sunt substrat și inhibitori ai CYP3A și s-a dovedit interacțiune medicamentoasă bidirecțională.

Administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule moi gelatinoase, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși, a dus la valori ale ariei de sub curbă la starea inițială (ASC) și ale concentrației maxime (Cmax) ale saquinavirului mai mari cu 117% și respectiv cu 187% față de valorile acestora în cazul administrării saquinavirului în monoterapie.

Valorile ASC și Cmax ale claritromicinei au fost mai mari cu aproximativ 40% față de valorile acestora în cazul administrării claritromicinei în monoterapie.

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când aceste medicamente în dozele/formele farmaceutice studiate sunt administrate concomitent pentru o perioadă limitată de timp.

Observațiile obținute în urma studiilor privind interacțiunile medicamentoase în care s-au folosit capsule gelatinoase moi nu pot fi extrapolate cazurilor în care se folosește saquinavir capsule gelatinoase tari.

Observațiile obținute în urma studiilor privind interacțiunile medicamentoase efectuate cu saquinavir fără potențator farmacocinetic, nu pot fi extrapolate tratamentului în care se administrează saquinavir împreună cu ritonavir. Atunci când saquinavir se administrează concomitent cu ritonavir, trebuie luate în considerare efectele posibile ale ritonavirului asupra claritromicinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea în timpul sarcinii, fără evaluarea atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

#### Alăptarea

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul alăptării nu a fost stabilită. Claritromicina este excretată în laptele matern uman.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu sunt disponibile date privind efectele acestui medicament asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Înainte ca pacientul să conducă vehicule sau să folosească utilaje, trebuie să ia în considerare faptul că în timpul tratamentului pot să apară amețeală, vertij, confuzie și dezorientare.

### **4.8 Reacții adverse**

#### *a. Rezumat al profilului de siguranță*

Reacțiile adverse cele mai frecvente legate de tratamentul cu claritromicină, atât la adulți cât și la copii, sunt dureri abdominale, diaree, greață, vărsături și modificare a gustului. Aceste reacții adverse sunt de obicei de intensitate redusă și sunt consecvente cu profilul de siguranță cunoscut pentru macrolide (vezi pct. b al pct. 4.8)

În studii clinice, nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența acestor reacții adverse gastrointestinale la populația cu infecții micobacteriene preexistente comparativ cu populația fără infecții micobacteriene preexistente.

#### *b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse*

În tabelul următor sunt prezentate reacții adverse raportate în studii clinice și în experiența de după punerea pe piață în care s-a utilizat claritromicină comprimate cu eliberare imediată, granule pentru suspensie orală, pulbere pentru soluție injectabilă, comprimate cu eliberare prelungită și comprimate cu eliberare modificată.

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil în legătură cu claritromicina sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, acolo unde s-a putut stabili gradul de severitate.

<b>Sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Celulită <sup>1</sup> , candidoză gastroenterită <sup>2</sup> , infecții <sup>3</sup> , infecții
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă.
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie <sup>4</sup> , neutropenie <sup>4</sup> , trombocitemie <sup>3</sup> , eozinofilie <sup>4</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar <sup>5</sup>	Mai puțin frecvente	Reacții anafilactoide <sup>1</sup> , hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Anorexie, scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Mai puțin frecvente	Anxietate, nervozitate <sup>5</sup> , țipete <sup>5</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie, cefalee, modificarea gustului
	Mai puțin frecvente	Pierderea conștienței <sup>1</sup> , dischinezie, amețeali, somnolență <sup>7</sup> , tremor Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezii
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij, tulburări ale auzului, tinitus
	Cu frecvență necunoscută	Surditate

Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Stop cardiac <sup>1</sup> , fibrilație atrială <sup>1</sup> , interval QT prelungit pe electrocardiogramă <sup>7</sup> ,
	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfurilor <sup>1</sup> , tahicardie ventriculară <sup>7</sup>
Tulburări vasculare	Frecvente	Vasodilatație <sup>1</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragii <sup>8</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolie pulmonară <sup>1</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree <sup>9</sup> , vărsături, dispepsie,
	Mai puțin frecvente	greață, dureri abdominale
	Cu frecvență necunoscută	Esofagită <sup>1</sup> , boală de reflux gastroesofagian <sup>2</sup> , gastrită, proctalgie <sup>2</sup> , stomatită, glosită, distensie abdominală <sup>4</sup> , constipație, xerostomie, eructații, flatulență <u>Pancreatită acută.</u>
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Teste funcționale hepatice anormale
	Mai puțin frecvente	Colestază <sup>4</sup> , hepatită <sup>4</sup> , creștere a alanin aminotransferazei, creștere a aspartat aminotransferazei, creștere a gama-glutamilttransferazei
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică <sup>10</sup> , icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Dermatită buloasă <sup>1</sup> , prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută	maculo-papulară <sup>3</sup> Sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necroliză toxică cutanată <sup>5</sup> , erupție cutanată tranzitorie la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice, acnee

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente  Cu frecvență necunoscută	Contractții musculare <sup>3</sup> , rigiditate musculoscheletală <sup>1</sup> , mialgie  Rabdomioliză <sup>2,12</sup> , miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente  Cu frecvență necunoscută	Creștere a creatiniei sanguine <sup>1</sup> , creștere a ureei sanguine <sup>1</sup>  Insuficiență renală, nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente  Frecvente  Mai puțin frecvente	Flebită la locul de injectare <sup>1</sup>  Durere la locul de injectare <sup>1</sup> , inflamație la locul de injectare <sup>1</sup>  Stare generală de rău <sup>4</sup> , pirexie <sup>3</sup> , astenie, dureri toracice <sup>4</sup> , frisoane <sup>4</sup> , fatigabilitate <sup>4</sup>
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente  Cu frecvență necunoscută	Raport albumină-globulină alterat <sup>1</sup> , creștere a fosfatazei alcaline sanguine <sup>4</sup> , creștere a lactat-dehidrogenazei sanguine  Creștere a INR <sup>8</sup> , prelungirea timpului de protrombină <sup>8</sup> , urină colorată anormal.

<sup>1</sup>Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Pulbere pentru soluție injectabilă

<sup>2</sup>Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Comprimate cu eliberare prelungită

<sup>3</sup>Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Granule pentru suspensie orală

<sup>4</sup>Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Comprimate cu eliberare imediată

5,7,9,,10 Vezi pct a)

6,8.11 Vezi pct. c)

c) *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Reacțiile adverse specifice claritromicinei forma farmaceutică injectabilă sunt flebită la locul de injectare, durere la locul de injectare, durere la locul de puncționare a venei, inflamație la locul de injectare.

În unele cazuri de rabdomioliză, claritromicina a fost administrată concomitent cu statine, fibrați,

colchicină sau alopurinol (vezi pct. 4.3 și 4.4).

După punerea pe piață, în cazul utilizării concomitente de claritromicină și triazolam au fost raportate cazuri de interacțiuni medicamentoase și efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu somnolență și stare confuzională). Se recomandă monitorizarea pacienților pentru a urmări creșterea efectelor farmacologice asupra SNC (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate cazuri rare de prezență a comprimatelor cu eliberare prelungită de claritromicină în fecale, multe dintre aceste cazuri apar la pacienții cu tulburări gastrointestinale anatomice (incluzând ileostomie sau colonostomie) sau funcționale cu scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal. În unele cazuri, comprimate reziduale s-au eliminat în fecale în contextul diareii. Se recomandă ca pacienții la care se găsesc comprimate reziduale în fecale și starea generală nu se ameliorează, să utilizeze altă formă farmaceutică de claritromicină (de exemplu suspensie) sau alt antibiotic.

Populații speciale: Reacții adverse la pacienții imunocompromiși (vezi pct.e).

#### *d. Copii*

Studii clinice cu claritromicină suspensie pediatrică au fost efectuate la copii între 6 luni și 12 ani. Ca urmare, copiii sub 12 ani pot să utilizeze claritromicină suspensie pediatrică.

Se așteaptă că frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași cu cele întâlnite la adulți.

#### *e. Alte populații speciale*

##### *Pacienți imunocompromiși*

Pacienții cu SIDA și alți pacienți imunocompromiși care primesc pentru infecțiile cu micobacterii doze mai mari de claritromicină timp îndelungat, este deseori dificil să se facă distincția între reacțiile adverse asociate utilizării claritromicinei și semnele determinate de infecția HIV sau de afecțiunile intercurrente.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate de pacienți care au utilizat 1000 mg și 2000 mg claritromicină doza zilnică totală, au fost: greață, vărsături, modificare a gustului, durere abdominală, diaree, erupție cutanată tranzitorie, flatulență, cefalee, constipație, tulburări de auz, creșterea valorilor concentrațiilor serice ale transaminazei glutamice oxalacetice (TGO) și transaminazei glutamil piruvice (TGP). Alte evenimente mai puțin frecvente au inclus dispnee, insomnie și xerostomie.

Incidența acestor reacții adverse a fost comparabilă la pacienții care au utilizat 1000 mg și 2000 mg claritromicină, dar a fost în general de 3 până la 4 ori mai mare la pacienții care au primit 4000 mg claritromicină doza zilnică totală.

La acești pacienți imunocompromiși, evaluările analizelor de laborator au fost făcute analizând valorile medii fără să se ia în calcul valorile extreme (de exemplu limita cea mai înaltă și cea mai joasă).

Bazându-se pe acest criteriu, aproximativ 2% până la 3% dintre pacienții care au utilizat 1000 mg sau 2000 mg claritromicină zilnic au avut valori anormal de crescute ale TGO și TGP și valori anormal de scăzute ale numărului de leucocite și trombocite. În cele două grupuri, un procent mai mic de pacienți au avut, de asemenea, creșterea valorilor concentrațiilor azotului ureic sanguin. O incidență ușor crescută a valorilor modificate ale tuturor parametrilor, cu excepția leucocitelor, a fost observată la pacienții care au utilizat 4000 mg claritromicină zilnic.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9 Supradozaj

##### Simptome

Rapoartele indică faptul că se așteaptă ca administrarea orală de cantități mari de claritromicină să producă manifestări gastrointestinale. S-a raportat cazul unui pacient cu antecedente de tulburare bipolară care a ingerat 8 grame de claritromicină și a prezentat alterarea stării mentale, comportament paranoid, hipokalemie și hipoxemie.

##### Tratament

Reacțiile adverse determinate de supradozaj trebuie tratate prin eliminarea promptă a medicamentului neabsorbit și măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Similar altor macrolide, nu se așteaptă ca hemodializa sau dializa peritoneală să modifice semnificativ concentrațiile serice de claritromicină.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* antiinfecțioase pentru uz sistemic, macrolide, lincosamide, streptogramine, codul ATC: J01FA09.

##### Mecanism de acțiune

Claritromicina este un derivat semisintetic al eritromicinei A. Acțiunea antibacteriană este determinată de legarea selectivă de subunitatea ribozomală 50S a microorganismului sensibil, inhibând astfel sinteza proteică intracelulară. Claritromicina are efect bactericid asupra mai multor tulpini bacteriene incluzând *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *S. Aureus*, *M. Catarrhalis*, *H. Pylory*, *C. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *M. Avium* și *M. Intracellulare*.

Metabolitul claritromicinei, 14-hidroxi, este, de asemenea, activ microbiologic. Acest metabolit este mai puțin activ față de majoritatea microorganismelor, inclusiv față de *Mycobacterium spp.* comparativ cu claritromicina. O excepție o constituie *Haemophilus Influenzae* asupra căruia metabolitul este de 1 până la 2 ori mai activ decât claritromicina. CMI a 14-OH claritromicinei față de *H. Influenzae* este egală sau de două ori mai mare decât CMI a claritromicinei.

Atât *in vitro* cât și *in vivo*, activitatea antibacteriană a claritromicinei este sinergică sau cumulativă activității 14-OH claritromicinei, în funcție de tulpina bacteriană.

Claritromicina este distribuită excesiv în țesuturile și lichidele organismului. Datorită penetrării tisulare puternice, concentrațiile tisulare de claritromicină sunt mai mari față de concentrațiile plasmatică.

Concentrațiile claritromicinei la nivelul amigdalelor și țesuturilor pulmonare sunt de 2 până la 6 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică.

În urma studiilor efectuate cu claritromicină 250 mg administrată de 2 ori pe zi au fost observate următoarele concentrații tisulare și plasmatică medii:

Tesut	Concentrație tisulară	Concentrație plasmatică
Amigdale	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Plămâni	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Claritromicina se acumulează în concentrații mari în macrofagele alveolare, concentrațiile de la acest nivel fiind de 100 până la de 600 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică și de 4 până la de 8 ori mai mari față de concentrațiile de la nivelul lichidului interstițial. În unele cazuri

concentrațiile plasmatice ale 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost variabile și nu au putut fi măsurate cu exactitate. Totuși, în general, concentrațiile 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost similare în cazul administrării comprimatelor filmate și a celor cu eliberare prelungită. Concentrațiile de la nivelul macrofagelor alveolare sunt mai mari comparativ cu cele plasmatice, dar acumularea metabolitului activ se face în procent mai mic față de claritromicină.

#### Mecanisme de apariție a rezistenței

Dezvoltarea rezistenței *S. pneumoniae*, *S. Pyogenes* și *S. Aureus* la macrolide apare, în principal, prin două mecanisme (adică *erm* și *mef* sau *msr*). Legarea antibioticului de subunitatea ribozomală este împiedicată prin metilarea enzimatică a acestei legături (*erm*). Al doilea mecanism (*mef* sau *msr*) împiedică legarea claritromicinei de subunitatea ribozomală prin pomparea antibioticului în exteriorul celulei. În cazul *Moraxella* sau *Haemophilus spp.* nu au fost identificate mecanismele de dobândire a rezistenței. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței sunt eficace în mod similar față de 14 până la 15 antibiotice aparținând clasei macrolidelor, inclusiv eritromicina, claritromicina, roxitromicina și azitromicina. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței la penicilină și la macrolide nu sunt asemănătoare.

Trebuie acordată atenție rezistenței încrucișate dobândită prin mecanism *erm*, între macrolide (cum este claritromicina) și lincosamide (cum sunt lincomicina și clindamicina).

Claritromicina are efect antibacterian antagonist față de antibioticele beta-lactamice. De asemenea *in vitro*, lincomicina și clindamicina au efecte antagoniste. *In vivo*, acest fapt nu este cunoscut.

#### Praguri CMI (concentrația minimă inhibitorie)

Comitetul European pentru Testarea Susceptibilității la Antibiotice (CETSA) a stabilit pentru claritromicină următoarele CMI, pentru a delimita microorganismele sensibile de cele rezistente:

<b>Praguri CMI,</b>		
<b>Microorganism</b>	<b>Susceptibil (≤)</b>	<b>Rezistent (&gt;)</b>
Tulpini de <i>Streptococcus</i>	0,25 μg/ml	0,5 μg/ml
Tulpini de <i>Staphylococcus</i>	1 μg/ml	2 μg/ml
Tulpini de <i>Haemophilus</i> *	1 μg/ml	32 μg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 μg/ml	0,5 μg/ml

\* Claritromicina este utilizată pentru eradicarea *H. Pylori*; concentrația minimă inhibitorie (CMI) ≤ 0,25 μg/ml care a fost stabilită de Institutul Standardelor Clinice și de Laborator (ISCL) ca punctul de referință a susceptibilității.

Prevalența dezvoltării rezistenței poate varia pentru speciile selectate în funcție de zona geografică și de timp și sunt de dorit informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul infecțiilor severe. La nevoie, trebuie solicitată opinia experților când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilizarea antibioticului este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții. Claritromicina este activă față de un spectru larg de germeni aerobi și anaerobi, gram-pozitivi și gram-negativi și rezistente la acidul clavulanic.

14-OH claritromicina este mai activă față de *Haemophilus influenzae* comparativ cu claritromicina. Studiile *in vitro* au arătat efectul cumulativ față de *H. influenzae* al claritromicinei și a metabolitului său activ. Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a claritromicinei este de două ori mai mică față de concentrația minimă inhibitorie a eritromicinei

<b>Microorganisme sensibile</b>		
<b>Gram-pozitive</b>	<b>Gram-negative</b>	<b>Aletele</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> §	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Peptococcus niger</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>

<i>Streptococcus grup F</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Microorganisme pentru care dezvoltarea rezistenței poate fi constitui o problemă</b>		
<i>Staphylococcus aureus (meticilin sensibil* sau rezistent) + Staphylococcus coagulazo negativ + Streptococcus pneumoniae*+ Streptococcus pyogenes* Streptococcus grup B, C,</i>		
<b>Microorganisme rezistente în mod natural</b>		
<i>Enterobacteriaceae</i>		
Tulpini bacteriene Gram- negative si lactazo-negative		
* tulpini față de care s-a demonstrat în studii clinice eficacitatea antibioticului (dacă sunt		
§ Praguri CMI pentru macrolide și antibioticele înrudite, stabilite pentru a încadra <i>H. influenzae</i> ca având sensibilitate intermediară.		
+ tulpini pentru care a fost observată o rată crescută de apariție a rezistenței (adică >50%) în una sau mai multe zone/tară/regiune(i) ale UE		
# ≥10% rezistentă în cel puțin o țară din UE		

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

*H. pylori* este asociat cu boli peptice acide incluzând ulcerul duodenal și ulcer gastric, caz în care aproximativ 95% și 80% dintre pacienți sunt infectați. *H. pylori* este de asemenea implicat ca un factor de contribuție majoră în dezvoltarea ulcerului gastric și a ulcerului recurent la acești pacienți. Claritromicina a fost utilizată la un număr mic de pacienți în alte regimuri de tratament. Interacțiunile cinetice posibile nu au fost pe deplin investigate. Aceste regimuri de tratament includ:

- claritromicină plus tinidazol și omeprazol, claritromicina plus tetraciclină, subsalicilat de bismut și ranitidină, claritromicina plus ranitidină singure.

Studiile clinice au aratat ca eradicarea *H. pylori* previne recurenta ulcerului utilizând diferite regimuri de eradicare a *H. pylori*.

După administrare pe cale orală claritromicina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal. Metabolitul microbiologic activ, 14-hidroxiclaritromicina se formează după primul pasaj hepatic. Claritromicina poate fi administrată indiferent de orarul meselor, deoarece alimentele nu-i afectează biodisponibilitatea. Alimentele întârzie puțin debutul absorbției claritromicinei și formarea metabolitului 14 hidroxi. Deși farmacocinetica claritromicinei este neliniară, starea de echilibru se atinge în decurs de 2 zile de administrare. La administrarea a 250 mg de 2 ori pe zi 15-20% din medicamentul nemodificat este excretat în urină. La administrarea a 500 mg de 2 ori pe zi eliminarea urinară a medicamentului nemodificat este mai mare (aproximativ 36%). 14-hidroxi-claritromicina este metabolitul urinar principal și reprezintă 10-15% din doză. Cea mai mare parte din doza rămasă se elimină prin materiile fecale, în principal prin bilă. 5-10% din medicamentul nemodificat se regăsește în materiile fecale.

Când claritromicină 500 mg se administrează de trei ori pe zi, concentrațiile plasmatice ale claritromicinei sunt crescute în raport cu doza de 500 mg de două ori pe zi.

Claritromicina se găsește în concentrații tisulare de câteva ori mai mari decât nivelul circulant al medicamentului. Niveluri crescute au fost găsite în amigdale și țesutul pulmonar. Claritromicina este legată în proporție de 80% de proteinele plasmatice la niveluri terapeutice.

Claritromicina pătrunde de asemenea în mucusul gastric. Nivelurile de claritromicină în mucusul și țesutul gastric sunt mai mari atunci când claritromicina este administrată concomitent cu omeprazol decât atunci când claritromicina este administrată în monoterapie.

## 5.3 Date preclinice de siguranță



În studiile la șoareci și șobolani, doza letală medie a fost mai mare decât cea mai mare doză posibilă pentru administrare (5g/kg).

În studiile cu doze repetate, toxicitatea a fost legată de doză, durata tratamentului și de specii. Câinii au fost mult mai sensibili față de primat sau șobolani. Cele mai importante semne clinice la doze toxice au inclus vărsături, slăbiciune, consumul redus de produse alimentare și creștere în greutate, salivă, deshidratare și hiperactivitate. La toate speciile ficatul a fost organul țintă principal la doze toxice. Hepatotoxicitatea a fost detectabilă prin creșteri imediate ale testelor funcționale hepatice. Întreruperea medicamentului a dus, în general, la o revenire la sau spre rezultate normale. Alte țesuturi mai frecvent afectate includ stomac, timus și alte țesuturi limfoide și rinichii. La doze apropiate de cele terapeutice, a apărut numai la câini congestie conjunctivală și lăcrimare. La o doză masivă de 400mg/kg/zi, unii câini și maimuțe au dezvoltat opacități și/sau edem cornean.

Studiile privind fertilitatea și reproducerea la șobolani nu au arătat nici o reacție adversă. Studiile de teratogenitate la șobolani Wistar (pe cale orală) și Sprague-Dawley (pe cale orală și intravenoasă), la iepuri albi New Zealand și maimuțe cynomolgous nu au demonstrat nici un efect teratogen al claritromicinei. Totuși, un alt studiu similar efectuat la șobolani Sprague-Dawley a indicat o frecvență mică (6%) a malformațiilor cardiovasculare, care par să se fi datorat exprimării spontane a modificărilor genetice. Două studii efectuate la șoarece au evidențiat o incidență variabilă (3-30%) de apariție a 16 palatoschizisului, iar la maimuță s-a observat o pierdere a embrionilor, dar numai la doze sigure toxice la femele

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Croscarmeloza sodică  
Povidonă  
Acid stearic  
Talc  
Stearat de magneziu.

Film  
Hidroxiopropilmetilceluloză  
Propilenglicol  
Sorbitan monooleat  
Aroma de vanilie  
Dioxid de titan (E 171)  
Galben de chinolină (E 104)  
Hidroxiopropilceluloză  
Acid sorbic.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC/PVDC a câte 7 comprimate filmate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu este cazul.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol  
Cipru

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Klerimed 250  
10031/2017/01

Klerimed 500  
10032/2017/01

## **9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

## **10. Data revizuirii textului**

Mai 2017