

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Klacid 250 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu 3,4 mg, sorbitol monooleat (E 420) 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Klacid este indicat în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile.

Silmiilar altor antibiotice, înainte de prescrierea Klacid, se recomandă consultarea ghidurilor privind prevalența rezistenței antibioticelor la nivel local precum și recomandările din practica medicală privind prescrierea antibioticelor.

Klacid este indicat la adulți și la copii cu vârsta de 12 ani și peste.

- 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 CD<sub>4</sub> 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 (după evidențierea endoscopică a leziunii și confirmarea infecției).
- infecții respiratorii dobândite în comunitate, ca tratament inițial. Claritromicina s-a dovedit activă *in vitro* față de microorganismele saprofite și cele care nu se găsesc în mod obișnuit în flora tractului respirator (vezi pct. 5.1 Microbiologie).
- infecții dentare.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### *Adulți:*

Doza uzuală recomandată este de 250 mg claritromicină (un comprimat filmat Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi; în cazul infecțiilor severe, doza poate fi crescută până la 500 mg claritromicină (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi. Durata recomandată 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*

Studii 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, copiii sub 12 ani pot să utilizeze claritromicină suspensie pediatrică (granule pentru suspensie orală).

### 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 Klacid 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 Klacid 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 Klacid 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 Klacid 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.

Dublă terapie (14 zile): doza recomandată este de 500 mg claritromicină (2 comprimate Klacid 250 mg) de trei ori pe zi timp de 14 zile. Claritromicina trebuie administrată cu omeprazol 40 mg pe cale orală o dată pe zi. În studiul pivot s-a folosit omeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 28 zile. În studiile de susținere s-a folosit omeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 14 zile.

Activitatea claritromicinei asupra *Helicobacter pylori* este mai mare la pH neutru față de pH acid.

Prezența *Helicobacter pylori* este asociată cu ulcer peptic. 90 până la 100% dintre pacienții cu ulcer duodenal sunt infectați cu *Helicobacter pylori*. La acești pacienți, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* a determinat scăderea recurenței ulcerului duodenal și reducerea consecutivă a necesității menținerii terapiei antisecretozii.

### Triplă terapie în ulcerul duodenal

În cadrul unui studiu bine controlat, dublu-orb la pacienți cu ulcer duodenal infectați cu *H. pylori* s-a administrat triplă terapie cu claritromicină 500 mg (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi, amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi și omeprazol 20 mg pe zi, timp de 10 zile, sau dublă terapie cu claritromicină 500 mg (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 3 ori pe zi și omeprazol 40 mg pe zi, timp de 14 zile. *H. pylori* a fost eradicat în proporție de 90% la pacienții care au primit triplă terapie, și în proporție de 60% la pacienții care au primit dublă terapie.

În cadrul unui studiu independent la pacienți infectați cu *H. pylori* s-a administrat tratament cu claritromicină 500 mg (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi în asociere cu amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi și omeprazol 20 mg pe zi (grupul A) sau omeprazol 20 mg de 2 ori pe zi (grupul B), timp de 7 zile. La pacienții care nu au primit anterior studiului tratament pentru infecția cu *H. pylori*, infecția a fost eradicată în proporție de 86% (95% ÎÎ=69-95) la pacienții din grupul A și 75% (95% ÎÎ=62-85) la pacienții din grupul B diferența a fost nesemnificativă statistic.

În cadrul unui studiu deschis, la pacienți cu ulcer duodenal sau dispepsie ne-ulceroasă (DNU) infectați cu *H. pylori* s-a administrat tratament de eradicare cu claritromicină 500 mg (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi, lansoprazol 30 mg de 2 ori pe zi și amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi, timp de 10 zile. Infecția cu *H.pylori* la acești pacienți a fost eradicată în proporție de 91%.

#### Dublă terapie în ulcerul duodenal

În cadrul studiilor bine controlate, dublu-orb, la pacienți cu ulcer duodenal infectați cu *H. pylori* s-a administrat un tratament de eradicare cu claritromicină 500 mg (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 3 ori pe zi și omeprazol 40 mg pe zi, timp de 14 zile, urmat de omeprazol 40 mg (studiul A) sau omeprazol 20 mg (studiile B, C și D) pe zi, timp de alte 14 zile. Pacienții din fiecare grup martor au primit doar omeprazol timp de 28 zile. În studiul A, infecția cu *H. pylori* a fost eradicată la peste 80% din pacienții care au primit claritromicină și omeprazol, și doar în proporție de 1% din pacienții care au primit doar omeprazol. În studiile B, C și D, rata de eradicare a fost de peste 70% (analiză evaluată clinic) la pacienții care au primit claritromicină și omeprazol, și mai puțin de 1% la pacienții care au primit doar omeprazol. În cadrul fiecărui studiu, rata recurenței ulcerului la 6 luni a fost statistic mai mică la pacienții tratați cu claritromicină și omeprazol față de pacienții tratați doar cu omeprazol.

#### *Pacienți cu insuficiență renală:*

La pacienții cu insuficiență renală cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min trebuie redusă doza de claritromicină la jumătate, de exemplu 250 mg o dată pe zi sau 250 mg de două ori pe zi în cazul infecțiilor severe. În cazul acestor pacienți, tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile.

#### *Infecții micobacteriene:*

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

#### *Pacienți cu SIDA:*

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 (2 comprimate filmate Klacid 250 mg) de 2 ori pe zi.

La pacienții cu insuficiență hepatică la care sunt necesare doze de 1000 mg claritromicină (4 comprimate filmate Klacid 250 mg) pe zi, nu este recomandată utilizarea claritromicinei.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la claritromicină, la alte antibiotice din clasa macrolidelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- administrarea claritromicinei în asociere 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 claritromicinei în asociere cu alcaloizi din ergot (ergotamină sau dihidroergotamină) este contraindicată, deoarece poate să apară toxicitate de tip ergot.
- administrarea claritromicinei în asociere cu midazolam cu administrare orală este contraindicată (vezi pct. 4.5).
- administrarea claritromicinei în asociere cu ticagrelor sau cu ranolazină este contraindicată.
- claritromicina nu trebuie administrată la pacienți cu antecedente de interval QT prelungit (prelungirea intervalului QT, congenitală sau dobândită documentată) 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 cu insuficiență hepatică severă, în asociere cu insuficiență renală.

- administrarea în asociere cu inhibitori ai HMG CoA reductazei (statine) care sunt metabolizate extensiv prin intermediul CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină), datorită riscului crescut de apariție a miopatiei, inclusiv rhabdomioliză (vezi pct. 4.4).
- similar altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată în asociere cu colchicina.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se recomandă administrarea claritromicinei la femei gravide, în special 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 eliminată 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 utilizat alte medicamente hepatotoxice. Dacă apar semne și simptome ale unei afecțiuni hepatice, cum este anorexie, icter, urină hiperpigmentată, 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 efectueze 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 sau bucofaringian (vezi pct. 4.5).

#### Prelungirea intervalului QT

În tratamentul cu macrolide, inclusiv claritromicină, a fost observată prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, dovedind prezența riscului dezvoltării aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare datorită riscului crescut de apariție al aritmiilor ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), claritromicina trebuie utilizată cu precauție la următorii pacienți:

- Pacienții cu boală coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conducere sau bradicardie relevantă clinic
- Pacienții cu tulburări electrolitice, cum este hipomagneziemie. Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu hipopotasemie (vezi pct. 4.3)

- Pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct.4.5).
- Este contraindicată administrarea concomitentă de claritromicină cu astemizol, cisapridă, pimozidă și terfenadină (vezi pct. 4.3).
- Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții cu prelungirea intervalului QT congenitală sau dobândită documentată sau cu antecedente de aritmii ventriculare (vezi pct. 4.3).

#### 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 asociere 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 HMG-CoA reductazei (statine)

Este contraindicată administrarea în asociere 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 cărora 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 claritromicină concomitent 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 claritromicinei în asociere 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.

Similar altor antibiotice, administrarea 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.

Klacid conține sorbitol (E 420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

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

##### Cisapridă, pimoziidă, 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 pimoziidă (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 a 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).

##### Midazolam administrat pe cale orală

Când midazolamul a fost administrat concomitent cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC pentru midazolam a crescut de 7 ori după administrare orală. Administrarea concomitentă de midazolam oral și claritromicină 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 plasmatică 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, pot 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 luate 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 ( $C_{min}$ ) 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 ( $C_{max}$ ) a claritromicinei cu 31%, a concentrației minime ( $C_{min}$ ) 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  $CL_{CR}$  între 30 și 60 ml/minut, doza de claritromicină trebuie scăzută cu 50%. La pacienții cu  $CL_{CR} < 30$  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, în special 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 claritromicina 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, anticoagulante orale (de exemplu warfarină vezi pct. 4.4), antipsihotice atipice (de exemplu: quetiapină), pimoziidă, 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.

#### Antiaritmice

După punerea pe piață s-a raportat torsada vârfulilor 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 claritromicină trebuie, de asemenea, monitorizate concentrațiile serice ale chinidinei 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 hipoglicemizante, 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 izoforma 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. Administrarea pe cale bucofaringiană a midazolamului, care poate șunta metabolizarea presistemică a medicamentului, poate avea ca și rezultat probabil o interacțiune similară cu cea observată după administrarea intravenoasă de midazolam comparativ cu administrarea orală.

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 alprazolam. 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***

##### Colchicină

Colchicina este substrat atât pentru izoenzima CYP3A cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe că CYP3A și gpP sunt inhibate 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. Utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (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 fereastra 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 itraconazolul sunt substraturi 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 substraturi 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 ( $C_{max}$ ) ale saquinavirului mai mari cu 117% și respectiv cu 187% față de valorile acestora în cazul administrării saquinavirului în monoterapie. Valorile ASC și  $C_{max}$  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 utilizat capsule gelatinoase moi nu pot fi extrapolate cazurilor în care se utilizează 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 concomitent 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 se recomandă 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 și 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.

Sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Celulită <sup>1</sup> , candidoză gastroenterită <sup>2</sup> , infecții <sup>3</sup> , infecții vaginale
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă, erizipel, erizismă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie, 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, scădere a apetitului alimentar
	Cu frecvență necunoscută	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
	Mai puțin frecvente	Anxietate, nervozitate <sup>3</sup> , țipete <sup>3</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, coșmaruri, manie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie, cefalee, modificare a gustului

	Mai puțin frecvente	Pierdere a conștienței <sup>1</sup> , dischinezie, amețeli, somniază <sup>7</sup> , tremor
	Cu frecvență necunoscută	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> , extrasistole <sup>1</sup> , palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfulor <sup>7</sup> , tahicardie ventriculară <sup>7</sup> , fibrilație ventriculară
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, greață, dureri abdominale
	Mai puțin frecvente	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
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită acută, decolorare a limbii, decolorare a dinților
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-glutamyltransferazei
	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 maculo-papulară <sup>3</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>5</sup> , erupție cutanată tranzitorie la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice, acnee, purpură
Tulburări musculo-scheletice și	Mai puțin frecvente	Contractii musculare <sup>3</sup> , rigiditate

ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	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 creatininei 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> , prelungire a 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

<sup>5,7,9,10</sup>Vezi pct a)

<sup>6,8,11</sup>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 punționare 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*

La 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 intercurente.

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 piruvicice (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 efectuate 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. Profesioniștii 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: macrolide, lincosamide și 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:

Țesut	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 plasmatică 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 plasmatică, 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 eficiente 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 similare. 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 (<math>\leq</math>)</b>	<b>Rezistent (<math>&gt;</math>)</b>
Tulpini de <i>Streptococcus</i>	0,25 $\mu$ g/ml	0,5 $\mu$ g/ml
Tulpini de <i>Staphylococcus</i>	1 $\mu$ g/ml	2 $\mu$ g/ml
Tulpini de <i>Haemophilus</i> *	1 $\mu$ g/ml	32 $\mu$ g/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 $\mu$ g/ml	0,5 $\mu$ g/ml

\* Claritromicina este utilizată pentru eradicarea *H. Pylori*; concentrația minimă inhibitorie (CMI)  $\leq$  0,25  $\mu$ g/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>Microorganismele sensibile</b>		
<b>Gram-pozitive</b>	<b>Gram-negative</b>	<b>Altele</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> (TWAR)
<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>Microorganismele pentru care dezvoltarea rezistenței poate constitui o problemă ulterioară<sup>#</sup></b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin sensibil* sau rezistent) + <i>Staphylococcus coagulazo negativ</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus grup B, C, G</i> Tulpini de <i>Streptococcus</i>		
<b>Microorganismele rezistente în mod natural</b>		
<i>Enterobacteriaceae</i> Tulpini bacteriene Gram- negative și lactazo-negative		
* tulpini față de care s-a demonstrat în studii clinice eficacitatea antibioticului (dacă sunt sensibile)		
§ 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/țară/regiune(i) ale UE		
# $\geq$ 10% rezistență în cel puțin o țară din UE		

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice



Dinamica antibioticului administrat oral a fost studiată în mod extensiv pe un număr de specii de animal și de persoane adulte. Aceste studii au arătat că se absoarbe rapid și are biodisponibilitate absolută de aproximativ 50%. Claritromicina nu se acumulează, iar metabolizarea în urma administrării de doze multiple nu a fost modificată la nici o specie. Administrarea de alimente imediat înainte de administrarea dozei crește biodisponibilitatea claritromicinei cu aproximativ 25%. În total, această creștere este minoră și nu are decât o mică semnificație clinică în schemele de tratament recomandate. Așadar, claritromicina poate fi administrată fie în prezența, fie în absența alimentelor.

#### *In vitro*

Studiile *in vitro* au arătat că legarea de proteinele plasmatice este în medie de 70% la concentrații de 0,45 - 4,5 μg/ml. O scădere a legării la 41% la concentrații de 45,0 μg/ml a sugerat faptul că locurile de legare ar putea deveni saturate, dar acest lucru s-a produs doar la concentrații care depășeau cu mult concentrațiile terapeutice.

#### *In vivo*

Rezultatele studiilor la animal au evidențiat că concentrațiile plasmatice de claritromicină în toate țesuturile, cu excepția sistemului nervos central, au fost de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmatice ale medicamentului în circulație. De obicei cele mai mari concentrații au fost la nivelul ficatului și plămânilor unde raportul concentrațiilor tisulare/concentrațiile plasmatice (T/P) a atins valori de 10 - 20.

#### *Subiecți sănătoși*

La administrarea a 250 mg claritromicină de două ori pe zi, concentrația plasmatică maximă a fost obținută în 2 - 3 zile și a totalizat o medie de aproximativ 1 μg/ml pentru claritromicină și 0,6 μg/ml pentru 14-hidroxi-claritromicină, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică al claritromicinei și al metabolitului său au fost de 3 - 4 ore, respectiv 5 - 6 ore. La administrarea a 500 mg claritromicină de 2 ori pe zi, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru pentru claritromicină și metabolitul său a fost atinsă la a cincea doză. După dozele a cincea și a șaptea,  $C_{max}$  la starea de echilibru pentru claritromicină a fost în medie de 2,7 μg/ml, respectiv 2,9 μg/ml;  $C_{max}$  a metabolitului său hidroxilat a fost în medie de 0,88 μg/ml, respectiv 0,83 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică al claritromicinei la doza de 500 mg a fost de 4,5 la 4,8 ore, în timp ce pentru 14-hidroxi-claritromicină a fost de 6,9 la 8,7 ore. La starea de echilibru concentrațiile de 14-hidroxi-claritromicină nu au crescut proporțional cu doza de claritromicină, iar timpul de înjumătățire plasmatică al claritromicinei cât și al metabolitului său hidroxilat, au tins spre a fi mai mari la doze mai mari (proporțional cu doza). Acest comportament farmacocinetic nelinier al claritromicinei, combinat cu scăderea, în general, a produșilor de metabolizare prin 14-hidroxilare și N-demetilare la doze mai mari, indică faptul că metabolizarea neliniară a claritromicinei devine mai evidentă la doze mai mari.

La persoanele adulte cărora li s-au administrat doze orale de 250 mg claritromicină sau 1200 mg claritromicină, excreția urinară a reprezentat 37,9% din prima doză și 46,0% din doza a doua.

Eliminarea prin materiile fecale a reprezentat 40,2%, respectiv 29,1% (aceasta include doar un subiect cu test de scaun conținând 14,1%) din dozele respective.

#### *Pacienți*

Claritromicina și metabolitul său 14-hidroxi-claritromicina se distribuie rapid în țesuturile și fluidele din organism. Date reduse prelevate de la un număr mic de pacienți sugerează faptul că antibioticul nu atinge concentrații semnificative în lichidul cefalorahidian după doze orale (în lichidul cefalorahidian se atinge doar 1% - 2% din concentrațiile plasmatice la pacienții cu barieră hemato - encefalică integră). De obicei, concentrațiile tisulare sunt de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. Tabelul de mai jos prezintă exemple din concentrațiile tisulare și cele plasmatice.

CONCENTRAȚIA (după 250 mg claritromicină la fiecare 12 ore)		
Tipul de țesut	În țesut (μg/g)	În ser (μg/ml)
Amigdale	1,6	0,8
Plămâni	8,8	1,7

### *Afecțiuni hepatice*

În cadrul unui studiu comparativ asupra unui grup de subiecți umani sănătoși cu un grup de subiecți cu afecțiuni hepatice, cărora li s-au administrat 250 mg claritromicină de 2 ori pe zi, timp de 2 zile și o singură doză de 250 mg claritromicină în a treia zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru și eliminarea claritromicinei din organism nu au fost în mod semnificativ diferite între cele două grupuri. În schimb, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale metabolitului 14-hidroxi-claritromicină au fost semnificativ mai mici la grupul de subiecți cu afecțiuni hepatice. Această eliminare scăzută a metabolitului 14-hidroxi-claritromicină a fost parțial compensată de o creștere a eliminării renale a claritromicinei, evidențiată în concentrațiile plasmatice la starea de echilibru comparabile pentru claritromicină la pacienții cu afecțiuni hepatice și la cei sănătoși. Aceste rezultate indică faptul că nu este necesară ajustarea dozelor la subiecții cu afecțiuni hepatice moderate sau severe dar care au funcția renală normală.

### *Afecțiuni renale*

Următorul studiu a fost realizat pentru a evalua și a compara profilul farmacocinetic al dozelor orale multiple la 500 mg claritromicină asupra subiecților cu funcție renală normală și scăzută. Concentrațiile plasmatice, timpul de înjumătățire plasmatică, concentrațiile plasmatice  $C_{max}$  și  $C_{min}$  atât pentru claritromicina cât și pentru metabolitul său 14-hidroxi-claritromicină au fost mai mari, iar ASC a crescut la subiecții cu afecțiuni renale. Constanta de eliminare  $K_{elim}$  și excreția prin urină au fost mai mici. Măsura în care acești parametri au diferit a fost în legătură cu gradul de afectare renală; cu cât afectarea renală este mai severă, cu atât este mai semnificativă diferența (vezi pct. 4.2 *Doze și mod de administrare*).

### *Vârstnici*

De asemenea, s-a realizat un studiu pentru a evalua și compara siguranța și profilele farmacocinetice ale dozelor orale multiple la 500 mg claritromicină la subiecții vârstnici sănătoși - bărbați și femei, față de subiecți tineri sănătoși - bărbați adulți. În grupul vârstnicilor, concentrațiile plasmatice au fost mai mari iar eliminarea mai lentă decât în grupului subiecților tineri, atât pentru claritromicină cât și pentru 14-hidroxi-claritromicină. Totuși, nu s-a înregistrat nicio diferență între cele două grupuri la corelarea eliminării renale cu clearance-ul creatininei. În urma acestor rezultate, s-a concluzionat că orice efect asupra administrării claritromicinei se datorează funcției renale și nu vârstei în sine.

### *Infecții cu *Mycobacterium avium**

În urma administrării unor doze de 500 mg claritromicină la fiecare 12 ore la pacienți adulți infectați cu HIV, s-a observat că, concentrațiile plasmatice ale claritromicinei și ale 14-OH-claritromicinei la starea de echilibru au fost similare cu cele observate la subiecții sănătoși. Totuși, la doze mai mari, care pot fi necesare pentru a trata infecțiile cu *Mycobacterium avium*, concentrațiile plasmatice ale claritromicinei au fost mult mai mari decât cele înregistrate la dozele recomandate. La pacienții adulți infectați cu HIV și care au utilizat 1000 mg claritromicină și 2000 mg claritromicină pe zi în două prize, limitele  $C_{max}$  de claritromicină la starea de echilibru au variat de la 2 la 4  $\mu\text{g/ml}$ , respectiv de la 5 la 10  $\mu\text{g/ml}$ . Timpii de eliminare par să fie crescuți la aceste doze mai mari comparativ cu cele observate la dozele recomandate administrate subiecților sănătoși. Concentrațiile plasmatice crescute și timpul de eliminare prelungit observate la aceste doze sunt în concordanță cu non-linearitatea cunoscută a profilului farmacocinetic al claritromicinei.

### *Administrarea concomitentă a claritromicinei cu omeprazol*

A fost realizat un studiu farmacocinetic cu 500 mg claritromicină de 3 ori pe zi și 40 mg omeprazol pe zi. Atunci când claritromicina a fost administrată în monoterapie în doze de 500 mg la 8 ore, valoarea  $C_{max}$  la starea de echilibru a fost de aproximativ 3,8  $\mu\text{g/ml}$ , iar valoarea medie  $C_{min}$  a fost de aproximativ 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . ASC pentru claritromicină a fost de 22  $\mu\text{g/ml}$  pe oră. Valoarea  $T_{max}$  și timpul de înjumătățire plasmatică au fost de 2,1 ore, respectiv 5,3 ore, în cazul administrării claritromicinei în doză de 500 mg de 3 ori pe zi.

În cadrul aceluiași studiu, atunci când s-a administrat claritromicină 500 mg de 3 ori pe zi concomitent cu omeprazol 40 mg pe zi, s-au observat creșteri ale timpului de înjumătățire plasmatică și a valorii ASC a omeprazolului. Pentru toți subiecții considerați, valoarea medie a ASC a omeprazolului a fost cu 89% mai mare iar media armonică pentru omeprazol  $T_{1/2}$  a fost cu 34% mai mare atunci când

omeprazol a fost administrat concomitent cu claritromicina în comparație cu administrarea de omeprazol în monoterapie. În cazul administrării concomitente de claritromicină cu omeprazol, valorile  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  și ASC la starea de echilibru pentru claritromicină au crescut cu 10%, 27%, respectiv 15% față de valorile atinse atunci când claritromicina a fost administrată cu medicamente placebo.

La starea de echilibru, concentrațiile de claritromicină la nivelul mucoasei gastrice la 6 ore de la administrare au fost de aproximativ 25 ori mai mari în grupul tratat cu claritromicină și omeprazol, comparativ cu grupul tratat doar cu claritromicină. La 6 ore de la administrarea dozei, concentrațiile medii de claritromicină la nivelul țesutului gastric au fost de aproximativ 2 ori mai mari față de situația când claritromicina era administrată concomitent cu omeprazol sau atunci când claritromicina era administrată cu medicamente placebo.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### ***Toxicitate acută, subcronică și cronică***

S-au efectuat studii la șoareci, șobolani, câini și/sau maimuțe cu claritromicină administrată pe cale orală. Durata de administrare a variat de la o doză orală unică la administrare orală zilnică repetată timp de șase luni consecutive.

În studiile de scurtă durată la șoarece și șobolan, un șobolan, dar niciun șoarece, a murit în urma unui gavaj unic de 5 g/kg greutate corporală. Prin urmare, doza letală mediană, a fost mai mare de 5 g/kg, doza maximă posibilă pentru administrare.

Nu au existat reacții adverse atribuite claritromicinei la primate expuse la o doză de 100 mg/kg/zi timp de 14 zile consecutive sau la o doză de 35 mg/kg/zi timp de o lună. În mod similar, nu s-au observat efecte adverse la șobolanii expuși la doze de 75 mg/kg/zi timp de o lună, la 35 mg/kg/zi timp de trei luni, sau la 8 mg/kg/zi timp de șase luni. Câinii au fost mai sensibili la claritromicină, tolerând doze de 50 mg/kg/zi timp de 14 zile, 10 mg/kg/zi pentru una și trei luni, și 4 mg/kg/zi timp de șase luni, fără efecte adverse.

Principalele semne clinice la dozele toxice din aceste studii descrise mai sus au inclus vărsături, slăbiciune, reducerea consumului de hrană și reducerea creșterii în greutate, salivăție, deshidratare, și hiperactivitate. Două din zece maimuțe care au primit 400 mg/kg/zi au murit în ziua opt de tratament; la unele maimuțe care au supraviețuit unei doze de 400 mg/kg/zi timp de 28 de zile s-au observat în câteva ocazii izolate decolorarea în galben a fecalelor.

Principalul organ țintă, la doze toxice a fost ficatul la toate speciile. Dezvoltarea hepatotoxicității la toate speciile a fost detectabilă prin creșterea rapidă a concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline, alanin și aspartat aminotransferazei, gama-glutamyl transferazei, și/sau lactic dehidrogenazei. În general, întreruperea medicamentului, a avut ca rezultat revenirea la sau spre concentrațiile normale ale acestor parametri specifici.

Țesuturile suplimentare mai puțin frecvent afectate în diverse studii au inclus stomacul, timusul și alte țesuturi limfoide și rinichii. Injectarea conjunctivei și lăcrimarea, în urma dozelor aproape terapeutice, au apărut numai la câine. La o doză masivă de 400 mg/kg/zi, unii câini și maimuțe au dezvoltat opacitate corneană și/sau edem.

#### ***Fertilitate, reproducere și teratogenitate***

Studiile de fertilitate și de reproducere au arătat că dozele zilnice de 150 până la 160 mg/kg/zi administrate la masculii și femele de șobolan nu au provocat efecte adverse asupra ciclului menstrual, fertilității, parturii, precum și asupra numărului și viabilității puilor. Două studii de teratogenitate la șobolani Wistar (p.o.) și Sprague-Dawley (p.o. și i.v.), un studiu la iepuri albi din Noua Zeelanda și un studiu la maimuțe cynomolgus nu au demonstrat niciun efect teratogen la claritromicină. Doar într-un singur studiu suplimentar la șobolani Sprague-Dawley în doze similare și condiții aproape similare a apărut anomalii cardiovasculare cu o incidență foarte mică, nesemnificativă statistic (aproximativ 6%). Aceste anomalii s-au datorat aparent expresiei spontane de modificări genetice în cadrul coloniei.

Două studii la șoareci au relevat, de asemenea, o incidență variabilă de palatoschizis (3 până la 30%) după administrarea unor doze de 70 de ori peste limita superioară a dozei clinice zilnice obișnuite la om (500 mg b.i.d.), dar nu și la doze de 35 de ori peste doza clinică zilnică maximă la om, sugerând toxicitate maternă și fetală, dar nu și teratogenitate.

S-a demonstrat că administrarea de claritromicină produce pierderea embrionului la maimuțe, în doze de aproximativ zece ori peste limita superioară a dozei zilnice recomandate la om (500 mg b.i.d.), începând din a-20-a zi gestațională. Acest efect a fost atribuit toxicității materne a medicamentului la doze foarte mari. Un studiu suplimentar la maimuțe gestante tratate cu doze de aproximativ 2,5 până la 5 ori din doza zilnică maximă nu a relevat riscuri pentru produsul de concepție.

Un test de letalitate dominantă la șoareci în urma administrării unei doze de 1000 mg/kg/zi (aproximativ 70 de ori doza clinică zilnică maximă la om) a avut rezultate clar negative pentru orice activitate mutagenă, și, în cadrul unui studiu de segment I la șobolani tratați cu până la 500 mg/kg/zi (aproximativ 35 de ori doza clinică zilnică maximă la om) timp de 80 de zile, nu a fost identificată nicio dovadă privind deprecierea funcțională a fertilității masculine ca urmare a acestei expunerii pe termen lung la aceste doze foarte mari de claritromicină.

### ***Mutagenitate***

S-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului mutagen al claritromicinei utilizând sisteme de testare atât fără activare cât și cu activare în microzomi hepatici de șobolan (testul Ames). Rezultatele acestor studii nu au furnizat nicio dovadă privind potențialul mutagen la concentrații ale medicamentului de 25 μg/placă Petri sau mai puțin. La o concentrație de 50 mg, medicamentul a fost toxic pentru toate tulpinile testate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Croscarmeloză sodică  
Amidon pregelatinizat  
Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Dioxid de siliciu coloidal  
Acid stearic  
Stearat de magneziu  
Talc,  
Galben de chinolonă lac de aluminiu (E 104).

#### *Film:*

Hidroxiopropilmetilceluloză  
Hidroxiopropilceluloză  
Propilenglicol  
Sorbitol monooleat,  
Vanilină  
Dioxid de titan (E 171)  
Acid sorbic  
Galben de chinolonă lac de aluminiu (E 104).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu un blister din PVC-PVdC/Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu un blister din PVC-PVdC/Al a 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Fără cerințe speciale.

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

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

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

8383/2015/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie, 2022