

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Klacid SR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține claritromicină 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză 115 mg, sodiu 15,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate cu eliberare prelungită, ovale, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Klacid SR este indicat în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganismele sensibile.

- infecții ale căilor respiratorii inferioare, ca de exemplu, bronșită, pneumonie.
- infecții ale căilor respiratorii superioare, ca de exemplu, sinuzită, faringită.
- infecții cutanate și ale țesutului subcutanat, de exemplu foliculită, celulită și erizipel.
- infecții dentare.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Doza recomandată este de 500 mg claritromicină (un comprimat cu eliberare prelungită Klacid SR) o dată pe zi, administrat împreună cu alimentele.

În infecțiile grave, doza poate fi crescută la 1000 mg claritromicină (două comprimate cu eliberare prelungită Klacid SR) o dată pe zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi.

Durata recomandată a tratamentului este de 5 până la 14 zile, cu excepția tratamentului pneumoniei și sinuzitei dobândite în comunitate, care necesită tratament între 6 - 14 zile.

Infecții dentare (odontogene)

În tratamentul infecțiilor dentare (odontogene), doza recomandată de Klacid SR este de un comprimat de 500 mg, o dată pe zi, timp de 5 zile.

Copii cu vârsta peste 12 ani (adolescenți)

Se utilizează aceleași doze ca pentru 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 se recomandă utilizarea Klacid SR la copiii sub 12 ani.

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

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.

Klacid SR nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) deoarece comprimatul nu poate fi divizat și astfel doza nu poate fi redusă la jumătate (vezi pct. 4.3). În cazul acestor pacienți se poate utiliza Klacid cu eliberare imediată (vezi pct. 4.3). Durata tratamentului este de 6 până la 14 zile.

Comprimatele cu eliberare modificată nu trebuie zdrobite sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la claritromicină, la alte antibiotice din clasa macrolidelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- deoarece doza nu poate fi redusă la jumătate, Klacid SR este contraindicat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min. Acești pacienți pot utiliza celelalte forme farmaceutice ale claritromicinei.
- 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 rhabdomicoliză (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 hiperchromă, 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 efectueze 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 claritromicină 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-lactamice 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 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 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 atunci 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 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-ul 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.

Klacid SR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Klacid SR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită conține 15,3 mg sodiu per comprimat. Dacă pacienților li se administrează două comprimate cu eliberare modificată o dată pe zi, cantitatea de

sodiu rezultat (în total 30,6 mg per doză) trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu o dietă controlată a sodiului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea 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 punerea 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 CYP3A4 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, 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-OH-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, 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 din ergot, lovastatină, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, anticoagulante orale (de exemplu warfarină vezi pct. 4.4), antipsihotice atipice (de exemplu: quetiapină), pimozidă, 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 plasmatiche crescute ale omeprazolului la starea de echilibru (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 plasmatică 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 plasmatiche 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 alprazolam, 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 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. 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 creatininei <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 saquinavirul 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 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 eliminată 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 reacțiile 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 posibile 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 ¹ , candidoză, gastroenterită ² , infecții ³ , infecții vaginale
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă, erizipel, eritasmă
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie, neutropenie ⁴ , trombocitemie ³ , eozinofilie ⁴
	Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar ⁵	Mai puțin frecvente	Reacții anafilactoide ¹ , 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 ³ , țipete ³
	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 ¹ , dischinezie, amețeli, somnolență ⁷ , 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 ¹ , fibrilație atrială ¹ , interval QT prelungit pe electrocardiogramă ⁷ , extrasistole ¹ , palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfulor ⁷ , tahicardie ventriculară ⁷ , fibrilație ventriculară
Tulburări vasculare	Frecvente	Vasodilatație ¹
	Cu frecvență necunoscută	Hemoragii ⁸
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic ¹ , epistaxis ² , embolie pulmonară ¹

Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree ⁹ , vărsături, dispepsie, greață, dureri abdominale
	Mai puțin frecvente	Esofagită ¹ , boală de reflux gastroesofagian ² , gastrită, proctalgie ² , stomatită, glosită, distensie abdominală ⁴ , 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 ⁴ , hepatită ⁴ , creștere a alanin-aminotransferazei, creștere a aspartat-aminotransferazei, creștere a gama-glutamyltransferazei
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁰ , icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecție cutanată tranzitorie, hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Dermatită buloasă ¹ , prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară ³
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson ⁵ , necroliză epidermică toxică ⁵ , erupție cutanată tranzitorie la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice, acnee, purpură
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Contractii musculare ³ , rigiditate musculoscheletală ¹ , mialgie
	Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză ^{2,12} , miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Creștere a creatininei sanguine ¹ , creștere a ureei sanguine ¹
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală, nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Flebită la locul de injectare ¹
	Frecvente	Durere la locul de injectare ¹ , inflamație la locul de injectare ¹
	Mai puțin frecvente	Stare generală de rău ⁴ , pirexie ³ , astenie, dureri toracice ⁴ , frisoane ⁴ , fatigabilitate ⁴

Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Raport albumină-globulină alterat ¹ , creștere a fosfatazei alcaline sanguine ⁴ , creștere a lactat-dehidrogenazei sanguine
	Cu frecvență necunoscută	Creștere a INR-ului ⁸ , prelungire a timpului de protrombină ⁸ , urină colorată anormal.

¹Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Pulbere pentru soluție injectabilă

²Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Comprimate cu eliberare prelungită

³Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică Granule pentru suspensie orală

⁴Reacții 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 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 diareei. 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.

Este de așteptat ca 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 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, creștere a 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 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 anormale de crescute ale TGO și TGP și valori anormale 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 paranoic, 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: antibiotice pentru uz sistemic, macrolide 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-OH este, de asemenea, activ microbiologic. Acest metabolit este mai puțin activ față de majoritatea microorganismelor, inclusiv față de *Mycobacterium sp.* 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 cu eliberare imediată 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 din clasa macrolide, 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 inhibitoare)

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

Praguri CMI		
Microorganism	Susceptibil (≤)	Rezistent (>)
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 inhibitoare (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 atunci 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 al metabolitului său activ. Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a claritromicinei este de două ori mai mică față de concentrația minimă inhibitorie a eritromicinei.

Microorganisme sensibile		
Gram-pozitive	Gram-negative	Altele
<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>
Microorganisme pentru care dezvoltarea rezistenței poate constitui o problemă ulterioară[#]		
<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>		
Microorganisme rezistente în mod natural		
<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		
# ≥10% rezistență în cel puțin o țară din UE		

Farmacocinetica claritromicinei cu eliberare prelungită (EP) administrată pe cale orală a fost studiată la adulți (vezi pct. 5.2) și comparată cu cea a claritromicinei 250 mg și 500 mg comprimate cu eliberare imediată. S-a observat că durata absorbției – aria de sub curbă (ASC) – a fost similară atunci când s-a administrat doza zilnică totală. ASC fiind similare se așteaptă ca acestea să conducă la concentrații tisulare similare cu cele observate la claritromicina comprimate cu eliberare imediată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cinetica comprimatelor filmate cu eliberare prelungită de claritromicină administrate oral a fost studiată la adulți și comparată cu cea a comprimatelor cu eliberare imediată de claritromicină de 250 mg și 500 mg. Mărimea absorbției s-a dovedit echivalentă în cazul administrării de doze zilnice totale egale. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 50%. Acumularea a fost mică sau inexistentă și biodisponibilitatea nu s-a modificat la nici o specie ca urmare a dozării multiple. Pe baza dovedirii

absorbției echivalente, următoarele date *in vitro* și *in vivo* sunt valabile pentru formula cu eliberare prelungită.

Distribuție, metabolizare și eliminare

In vitro:

Rezultatele studiilor *in vitro* au arătat că legarea claritromicinei de proteinele plasmatice la om a fost în medie 70% la concentrații de 0,45 – 4,5 μg/ml. O reducere a legăturii la 41% la concentrația de 45,0 μg/ml a sugerat că locurile de legătură se pot satura, dar acest lucru a avut loc numai la concentrații mult mai mari decât concentrațiile terapeutice ale medicamentului.

In vivo:

Concentrațiile claritromicinei în țesuturi, cu excepția sistemului nervos central, au fost de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmatice ale medicamentului. Cele mai mari concentrații au fost identificate în țesutul hepatic și pulmonar, unde raportul concentrație tisulară/concentrație plasmatică a atins valori de 10 până la 20.

Comportamentul farmacocinetic al claritromicinei nu este liniar. În cazul pacienților cărora li s-a administrat zilnic, după masă, comprimate cu eliberare prelungită de 500 mg claritromicină, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale claritromicinei și ale metabolitului său activ, 14-OH-claritromicina, au fost de 1,3 μg/ml și respectiv de 0,48 μg/ml. În cazul administrării unei dozei până la 1000 mg zilnic, concentrația plasmatică la starea de echilibru, au fost de 2,4 μg/ml și respectiv de 0,67 μg/ml. Metabolizarea are loc la nivelul ficatului antrenând sistemul citocrom P450. Metaboliții rezultați sunt: N-demetil claritromicină, decladinol claritromicină și 14-OH-claritromicină. Timpul de înjumătățire a claritromicinei și a metabolitului său 14-OH-claritromicină a fost de aproximativ 5,3 ore, respectiv 7,7 ore. Timpii de înjumătățire plasmatică pentru claritromicină și metabolitul său hidroxilat au tendința de a crește la administrarea de doze crescute. Excreția urinară a reprezentat aproximativ 40% din doza de claritromicină. Prin fecale se elimină aproximativ 30%.

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, salivă, 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 lactat-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 masculi 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 Zeelandă 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 au 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 expuneri 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:

Acid citric anhidru
Alginat de sodiu
Alginat sodiu și calciu
Lactoză monohidrat
Povidonă K30
Talc
Acid stearic
Stearat de magneziu.

Film:

Hipromeloză 6cps

Macrogol 400
Macrogol 8000
Dioxid de titan (E171)
Galben de chinolină lac de aluminiu (E104)
Acid sorbic.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30° C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/PVdC/Al a 5 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu un blister din PVC/PVdC/Al a 7 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu un blister din PVC/PVdC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită

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

6.6 Precauții speciale privind 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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8384/2015/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației- Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2022