

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KLABAX 250 mg comprimate filmate
KLABAX 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Klabax 250 mg
Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 250 mg.

Klabax 500 mg
Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Klabax 250 mg
Se prezintă sub formă de comprimate filmate biconvexe, de formă ovală, culoare galben deschis, ștanțate cu C1 pe una din fețe.

Klabax 500 mg
Se prezintă sub formă de comprimate filmate biconvexe, de formă ovală, culoare galben deschis, prevăzute cu linie mediană de divizare pe o față, ștanțate cu „C” și „2”, de o parte și de alta a liniei mediane.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Klabax comprimate filmate sunt indicate la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste.

Klabax comprimate filmate sunt indicate în tratamentul următoarelor infecții bacteriene cauzate de germeni sensibili:

Infecții ale tractului respirator inferior, cum sunt bronșită și pneumonie.

Infecții ale tractului respirator superior, cum sunt sinuzite, faringite.

Infecții cutanate și ale țesutului subcutanat (de exemplu foliculită, celulită, erizipel).

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).

Tratamentul curativ al infecțiilor cu *Mycobacterium avium* la pacienții infectați cu HIV, cu o valoare a limfocitelor CD4 mai mică sau egală cu 100/mm³.

Claritromicina este adecvată pentru terapia inițială în infecțiile respiratorii dobândite în comunitate și a fost dovedită activă *in vitro* împotriva agenților patogeni respiratori obișnuiți și atipici cum sunt enumerați în secțiunea de microbiologie.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Doza uzuală recomandată este de 250 mg claritromicină de două ori pe zi. În cazul infecțiilor severe, doza poate fi crescută până la 500 mg claritromicină de două ori pe zi. Durata recomandată a tratamentului este de 6 până la 14 zile.

Copii cu vârsta peste 12 ani (adolescenți)

Se recomandă aceleași doze ca la adulți.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nu este recomandată utilizarea Klabax comprimate filmate la copii mai mici de 12 ani. Studiile clinice au fost efectuate utilizând suspensie pediatrică de claritromicină la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiilor cu vârsta sub 12 ani trebuie să li se administreze claritromicina suspensie pediatrică (granule pentru suspensie orală).

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

Scheme terapeutice:

Triplă terapie (7 până la 14 zile):

500 mg claritromicină de două ori pe zi și 30 mg lansoprazol de două ori pe zi trebuie administrate cu 1000 mg de amoxicilină de două ori pe zi.

Triplă terapie (7 zile):

500 mg claritromicină de două ori pe zi și 30 mg lansoprazol de două ori pe zi trebuie administrate cu 400 mg de metronidazol de două ori pe zi.

Triplă terapie (7 zile):

500 mg claritromicină de două ori pe zi și 40 mg omeprazol pe zi trebuie administrate cu 1000 mg de amoxicilină de două ori pe zi sau cu 400 mg metronidazol de două ori pe zi.

Triplă terapie (10 zile):

500 mg claritromicină de două ori pe zi trebuie administrată cu 1000 mg de amoxicilină de două ori pe zi și cu 20 mg omeprazol pe zi.

Triplă terapie (14 zile):

Doza recomandată este de 500 mg claritromicină de trei ori pe zi timp de 14 zile. Claritromicina trebuie administrată cu 40 mg omeprazol pe cale orală o dată pe zi. Studiul pivot a fost realizat cu omeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 28 zile. Studiile de susținere au fost efectuate cu omeprazol 40 mg o dată pe zi timp de 14 zile.

Pentru mai multe informații cu privire la doza de omeprazol vezi informațiile despre medicamentul omeprazol.

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 antisecretorii.

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 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 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 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% ÎI=69-95) la pacienții din grupul A și 75% (95% ÎI=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 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 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 evaluate 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.

Infecții micobacteriene:

La adulți, doza recomandată inițial este de 500 mg claritromicină 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 de 2 ori pe zi.

La pacienții cu insuficiență hepatică la care sunt necesare doze de 1000 mg claritromicină pe zi, nu este recomandată utilizarea claritromicinei.

Vârstnici

Ca și la adulți.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cu clearance al creatininei <30 ml/min, se recomandă reducerea dozei la jumătate, de exemplu 250 mg o dată pe zi sau 250 mg de două ori pe zi în infecții mai severe. Tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 14 zile la acești pacienți.

4.3 Contraindicații

Claritromicina este contraindicată la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la claritromicină, la alte macrolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de claritromicină și alcaloizi din ergot (ergotamină sau dihidroergotamină) este contraindicată, deoarece acest lucru poate duce la toxicitate de tip ergot (vezi pct. 4.5).

Administrarea claritromicinei în asociere cu midazolam cu administrare orală este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de claritromicină cu următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, pimozidă și terfenadină deoarece acest lucru poate duce la prelungirea intervalului QT și la aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu antecedente de interval QT prelungit (prelungire congenitală sau dobândită documentat a intervalului QT) sau de aritmii ventriculare cardiace, inclusiv torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă cu ticagrelor sau cu ranolazină este contraindicată.

Claritromicina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitori de HMG-CoA reductază (statine) care sunt metabolizați extensiv de CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină) din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv de rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

Similar celorlalți inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții la care se administrează colchicină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu hipokaliemie (risc de prelungire a intervalului QT).

Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții care suferă de insuficiență hepatică severă în combinație cu insuficiență renală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicul nu trebuie să prescrie claritromicină la femeile gravide fără o atență evaluare a beneficiilor în comparație cu riscul, în special în primele trei luni de sarcină (vezi pct. 4.6).

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Claritromicina se excretă în principal prin ficat. Prin urmare, sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării acestui antibiotic la pacienții cu insuficiență hepatică.

Claritromicina trebuie de asemenea administrată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă.

Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Unii pacienți pot avea boli hepatice pre-existente sau poate au avut tratament cu alte medicamente hepatotoxice. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului lor dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau distensie abdominală.

În timpul tratamentului cu antibiotice cu spectru larg, inclusiv cu macrolide a fost raportată apariția colitei pseudomembranoase care poate varia în ceea ce privește gravitatea de la moderată până la forme care pun în pericol viața. Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată la utilizarea a aproape a tuturor agenților antibacterieni, inclusiv claritromicină și poate varia în severitate de la diaree ușoară până la colită fatală. Tratamentul cu agenți antibacterieni alterează flora normală a colonului, care poate duce la creșterea exagerată a *C. difficile*. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții care prezintă diaree în urma utilizării de antibiotice. Este necesar un istoric medical atent, deoarece DACD a fost raportată la mai mult de două luni după administrarea agenților antibacterieni. De aceea, la pacienții ce dezvoltă diaree severă în timpul sau după tratament, este important de luat în considerare acest diagnostic. În cazul apariției colitei pseudomembranoase, tratamentul cu Klabax trebuie întrerupt. Trebuie efectuate testări microbiene și inițiat tratamentul adecvat. Trebuie evitate medicamentele care inhibă peristaltismul.

După punerea pe piață, au existat raportări de toxicitate la colchicină la utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină, mai ales la persoanele în vârstă, iar unele dintre ele au apărut la pacienții cu insuficiență renală. Au fost raportate decese la astfel de pacienți (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de colchicină și claritromicină este contraindicată (vezi pct.4.3).

Se recomandă prudență în administrarea concomitentă de claritromicină și triazolobenzodiazepine, cum sunt triazolam și midazolam intravenos sau bucofaringian (vezi pct. 4.5).

Reacții cardiovasculare

A fost observată prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT care prezintă un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor în cazul tratamentului cu macrolide, inclusiv claritromicină (vezi pct 4.8). Prin urmare, deoarece următoarele situații pot cauza un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), claritromicina trebuie utilizată cu prudență la următorii pacienți;

- Pacienți cu boală coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conducere sau bradicardie relevantă clinic.
- Pacienți cu tulburări electrolitice, cum este hipomagneziemie. Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu hipokaliemie (vezi pct 4.3).
- Pacienți la care s-au administrat concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă de claritromicină cu astemizol, cisapridă, pimoizidă și terfendină este contraindicată (vezi pct 4.3).
- Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienți cu prelungire a intervalului QT dobândită, congenitală sau documentată sau cu antecedente de aritmie ventriculară (vezi pct. 4.3).

Studiile epidemiologice care investighează riscul apariției unor reacții adverse cardiovasculare asociate cu macrolidele au arătat rezultate variabile. Unele studii observaționale au identificat un risc rar pe termen scurt de aritmie, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară asociată cu macrolidele, inclusiv claritromicina. Luarea în considerare a acestor constatări trebuie pusă în balanță cu beneficiile tratamentului la prescrierea claritromicină.

Pneumonie: Având în vedere rezistența *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, este important să fie efectuată testarea sensibilității atunci când se prescrie claritromicină pentru pneumonie dobândită în comunitate. În pneumonia dobândită în spital, claritromicina trebuie utilizată în asociere cu antibiotice suplimentare corespunzătoare.

Infecții cutanate și ale țesuturilor subcutanate, de severitate ușoară până la moderată: Aceste infecții sunt cel mai adesea cauzate de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, ambele putând fi rezistente la macrolide. Prin urmare, este important să fie efectuată testarea sensibilității. În cazurile în care antibioticele beta-lactamice nu pot fi utilizate (de exemplu alergii), alte antibiotice, cum ar fi clindamicina, pot fi folosite ca medicament de prima alegere. În prezent, numai macrolidele sunt considerate că pot fi utilizate în unele infecții cutanate și ale țesuturilor subcutanate, cum sunt cele cauzate de *Corynebacterium minutissimum*, acnee vulgară și erizipel și în situațiile în care tratamentul cu penicilină nu poate fi utilizat.

În caz de reacții de hipersensibilitate acute severe, cum sunt anafilaxie, reacții adverse cutanate severe (RACS) [de exemplu, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), sindrom Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și erupții induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)] tratamentul cu claritromicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat urgent tratamentul corespunzător.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrată concomitent cu medicamente inductoare ale enzimei citocromului CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine): Utilizarea concomitentă a claritromicină cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3). Este necesară prudență atunci când se prescrie claritromicină cu alte statine. Rabdomioliza a fost raportată la pacienții tratați cu claritromicină și statine. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele și simptomele de miopatie.

În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze disponibile (înregistrate) a statinei. Utilizarea unei statine care nu este dependentă de metabolizarea CYP3A (de exemplu fluvastatină) poate fi luată în considerare (vezi pct. 4.5).

Agenții hipoglicemici orali/insulină: Utilizarea concomitentă de claritromicină și medicamente hipoglicemice orale (cum sunt sulfonilureice) și/sau insulină poate duce la hipoglicemie semnificativă. Este recomandată monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante orale: Există un risc de hemoragii grave și de creșteri semnificative ale International Normalized Ratio (INR) și a timpului de protrombină atunci când claritromicina este administrată concomitent cu warfarină (vezi pct. 4.5). INR și timpul de protrombină trebuie monitorizate frecvent la pacienții care primesc concomitent claritromicină și anticoagulante orale.

Utilizarea pe termen lung, ca și în cazul altor antibiotice, poate duce la colonizarea cu un număr crescut de bacterii rezistente și fungi. Dacă apar suprainfecții, trebuie instituită terapie adecvată.

O atenție deosebită trebuie acordată de asemenea posibilității de rezistență încrucișată dintre claritromicină și alte macrolide, clindamicină și lincomicină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea următoarelor medicamente este strict contraindicată datorită potențialului de efecte grave de interacțiune medicamentoasă:

Cisapridă, pimozidă, astemizol și terfenadină

Au fost raportate niveluri crescute de cisapridă la pacienții tratați cu claritromicină și cisapridă concomitent. Acest lucru poate duce la prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor. Efecte similare au fost observate la pacienții tratați cu claritromicină și pimozidă concomitent (vezi pct. 4.3).

A fost raportat faptul că macrolidele modifică metabolizarea terfenadinei rezultând concentrații plasmatiche mari de terfenadină care se pot asocia ocazional cu aritmii cardiace cum ar fi prelungirea intervalului QT, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3). Într-un studiu la 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de claritromicină și terfenadină a dus la o creștere de 2-3 ori a nivelului seric al metabolitului acid de terfenadină și la prelungirea intervalului QT, care nu a dus la nici un efect detectabil clinic. Efecte similare au fost observate la administrarea concomitentă de astemizol și alte macrolide.

Alcaloizi din ergot

Rapoarte de după punerea pe piață au arătat că utilizarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu intoxicația acută de tip ergot, caracterizată prin vasospasm, ischemia extremităților și a altor organe, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Utilizarea concomitentă a claritromicinei și a acestor medicamente 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).

Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine)

Utilizarea concomitentă de claritromicină cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3), deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv de CYP3A4 și tratamentul concomitent cu claritromicină crește concentrația lor plasmatică, care crește riscul de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. S-au primit rapoarte de rabdomioliză de la pacienții care au luat claritromicină concomitent cu aceste statine. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Este necesară prudență atunci când se prescrie claritromicină cu statine.

În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, se recomandă să se prescrie cea mai mică doză înregistrată a statinei. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine, care nu este dependentă de metabolismul CYP3A (de exemplu fluvastatin). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miopatie.

Efectele altor medicamente asupra claritromicinei

Medicamente care sunt inductori ai CYP3A (de exemplu, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Acest lucru poate duce la niveluri subterapeutice de claritromicină ducând la scăderea eficacității.

În plus, ar putea fi necesară monitorizarea nivelurilor plasmatice ale inductorilor CYP3A, care ar putea fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către claritromicină (vezi, de asemenea, informațiile relevante despre inhibitorul CYP3A4 administrat).

Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină a dus la o creștere a concentrației de rifabutină și la scăderea concentrațiilor plasmatice de claritromicină, cu un risc crescut de uveită.

Următoarele medicamente sunt cunoscute sau suspectate că afectează concentrațiile circulante de claritromicină; poate fi necesară ajustarea dozelor de claritromicină sau luarea în considerare a tratamentelor alternative.

Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Inductorii puternici ai sistemului de metabolizare a citocromului P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină pot accelera metabolismul claritromicinei reducând astfel concentrațiile plasmatice de claritromicină, în timp ce cresc cele ale 14-OH-claritromicină, un metabolit care este, de asemenea, microbiologic activ. Având în vedere că activitățile microbiologice ale claritromicinei și ale 14-OH-claritromicinei sunt diferite pentru diferite bacterii, efectul terapeutic urmărit ar putea fi afectat în timpul administrării concomitente de inductori de enzime și claritromicină.

Etravirină

Expunerea la claritromicină a fost scăzută de etravirină; cu toate acestea, concentrațiile de metabolit activ 14-OH-claritromicină, au fost crescute. Deoarece 14-OH-claritromicina are o activitate redusă față de complexul Mycobacterium avium (CMA), activitatea per ansamblu față de acest agent patogen poate fi modificată, prin urmare trebuie luate în considerare tratamente alternative ale claritromicinei pentru tratamentul CMA.

Fluconazol

Administrarea concomitentă de 200 mg fluconazol pe zi și 500 mg claritromicină de două ori pe zi la 21 de voluntari sănătoși a dus la creșteri a concentrației minime la starea de echilibru a claritromicinei (C_{min}) și a ariei de sub curbă (ASC) de 33% și respectiv 18%. Concentrațiile la starea de echilibru a metabolitului activ 14-OH-claritromicina nu au fost afectate semnificativ de administrarea concomitentă de fluconazol. Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.

Ritonavir

Un studiu de farmacocinetică a demonstrat că administrarea concomitentă a 200 mg ritonavir la fiecare 8 ore și 500 mg claritromicină la fiecare 12 ore a dus la o inhibare marcată a metabolismului claritromicinei. Administrarea concomitentă a ritonavirului crește pentru claritromicină C_{max} (concentrația plasmatică maximă) cu 31% și C_{min} (concentrația plasmatică minimă) cu 182% și ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) cu 77%. A fost remarcată o inhibare completă a formării de 14-OH-claritromicină. Datorită indicelui terapeutic larg al claritromicinei, la pacienții cu funcție renală normală nu este necesară reducerea dozei. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, trebuie avute în vedere următoarele ajustări ale dozei:

- la pacienții cu clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 60 ml/min, doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%;
- la pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min, doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%.

Doze de claritromicină >1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir.

Ajustări similare ale dozei trebuie luate în considerare la pacienții cu funcție renală redusă atunci când este utilizat ritonavir ca potențiator farmacocinetic cu alți inhibitori de protează HIV, inclusiv atazanavir și saquinavir (a se vedea secțiunea de mai jos, interacțiuni medicamentoase bi-direcționale).

Efectul claritromicinei asupra altor medicamente

Interacțiunile mediate de CYP3A

Administrarea concomitentă de claritromicină, care se știe că inhibă CYP3A și un medicament metabolizat în principal de către CYP3A, poate fi asociată cu creșteri ale concentrațiilor medicamentului

care ar putea crește sau prelungi atât efectele terapeutice cât și reacțiile adverse ale medicamentului administrat concomitent.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc tratament cu alte medicamente cunoscute a fi substraturi enzimatică pentru CYP3A, mai ales dacă substratul CYP3A are o marjă de siguranță îngustă (de exemplu carbamazepina) și/sau substratul este extensiv metabolizat de către această enzimă.

Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor, și atunci când este posibil, monitorizarea îndeaproape la pacienții care primesc concomitent claritromicină a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A.

Următoarele medicamente sau clase de medicamente sunt cunoscute sau suspectate a fi metabolizate de către același izoenzimă CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepină, cilostazol, cisapridă, ciclosporină, disopiramidă, alcaloizi de ergot, lovastatină, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, anticoagulante orale (de exemplu, warfarină, vezi pct. 4.4), antipsihotice atipice (de exemplu quetiapină), pimozidă, chinidină, rifabutină, sildenafil, simvastatină, sirolimus, tacrolimus, terfenadină, triazolam și vinblastină, dar această listă nu este cuprinzătoare.

Medicamentele care interacționează prin mecanisme similare dar prin alte izoenzime în sistemul citocromului P450 includ fenitoina, teofilina și valproat.

Antiaritmice

Au existat rapoarte ulterioare punerii pe piață de torsada vârfurilor apărută la utilizarea concomitentă de claritromicină și chinidină sau disopiramidă. În timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente, se impune monitorizare electrocardiografică pentru riscul de prelungire a intervalului QT. Nivelurile serice de chinidină și disopiramidă trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu claritromicină.

Au fost rapoarte de hipoglicemie după punerea pe piață la administrarea concomitentă de claritromicină și disopiramidă. Prin urmare, nivelurile de glucoză din sânge trebuie monitorizate în cazul administrării concomitente de claritromicină și disopiramidă.

Medicamente hipoglicemiante orale/insulină

Atunci când claritromicina este utilizată concomitent cu anumite medicamente hipoglicemiante, cum sunt nateglinidă și repaglinidă poate fi implicată inhibarea enzimei CYP3A de către claritromicină și ar putea determina hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea atentă a glucozei.

Omeprazol

Claritromicina (500 mg la fiecare 8 ore) a fost administrată în asociere cu omeprazol (40 mg pe zi) la subiecți adulți sănătoși. Concentrațiile plasmatice la echilibru pentru omeprazol au fost crescute (C_{max} , ASC_{0-24} , și $t_{1/2}$ a crescut cu 30%, 89% și respectiv 34%), prin administrarea concomitentă de claritromicină. Valoarea medie pe 24 de ore a pH-ului gastric a fost de 5,2 atunci când omeprazolul a fost administrat în monoterapie și de 5,7 când omeprazol a fost administrat concomitent cu claritromicină.

Sildenafil, tadalafil și vardenafil

Fiecare dintre acești inhibitori ai fosfodiesterazei este metabolizat, cel puțin în parte, de către CYP3A și CYP3A poate fi inhibat de către claritromicina administrată concomitent. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil ar duce probabil la creșterea expunerii la inhibitori de fosfodiesterază. Reducerea dozelor de sildenafil, tadalafil și vardenafil trebuie luată în considerare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu claritromicină.

Teofilina, carbamazepina

Rezultatele studiilor clinice indică existența unei creșteri modeste, dar semnificativă statistic ($p \leq 0,05$) a nivelurilor circulante de teofilină sau de carbamazepină atunci când oricare dintre aceste medicamente au fost administrate concomitent cu claritromicină. Poate fi necesară reducerea dozei.

Tolterodina

Calea principală de metabolizare pentru tolterodină este prin intermediul izoenzimei 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Cu toate acestea, într-un subgrup al populației de CYP2D6, calea de metabolizare este prin CYP3A. În acest subgrup de populație, inhibarea CYP3A duce la concentrații serice de tolterodină

semnificativ mai mari. O reducere a dozei de tolterodină poate fi necesară în prezența inhibitorilor de CYP3A, cum ar fi claritromicina în populația slab metabolizantă prin CYP2D6.

Triazolobenzodiazepine (de exemplu alprazolam, midazolam, triazolam)

Când midazolamul a fost administrat concomitent cu claritromicina comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC pentru midazolam a crescut de 2,7 ori după administrarea intravenoasă de midazolam. Dacă midazolam intravenos este administrat concomitent cu claritromicina, pacientul trebuie să fie monitorizat cu atenție pentru a permite ajustarea dozei. 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. Aceleași măsuri de precauție trebuie să se aplice, de asemenea, altor benzodiazepine care sunt metabolizate de CYP3A, inclusiv pentru triazolam și alprazolam. Pentru benzodiazepinele care nu sunt dependente de CYP3A pentru eliminarea lor (temazepam, nitrazepam, lorazepam), este puțin probabilă o interacțiune importantă semnificativă clinic cu claritromicina.

Au existat după punerea pe piață raportări de interacțiuni medicamentoase și de efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, somnolență și confuzie) la utilizarea concomitentă de claritromicina și triazolam. Este sugerată monitorizarea pacientului pentru efectele farmacologice asupra SNC.

Alte interacțiuni medicamentoase

Colchicina

Colchicina este un substrat atât pentru CYP3A cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (Pgp). Claritromicina și alte macrolide sunt cunoscute ca inhibitori ai CYP3A și Pgp. Când claritromicina și colchicina sunt administrate împreună, inhibarea Pgp și/sau CYP3A de către claritromicina poate conduce la creșterea expunerii la colchicină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Digoxină

Digoxină este considerată un substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (Pgp). Claritromicina este un cunoscut inhibitor al Pgp. Când claritromicina și digoxina sunt administrate împreună, inhibarea Pgp de către claritromicina poate conduce la creșterea expunerii la digoxină.

Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice de digoxină la pacienții tratați cu claritromicina și digoxină concomitent, au fost raportate de asemenea în cadrul supravegherii după punerea pe piață. Unii pacienți au prezentat semne clinice compatibile cu toxicitatea la digoxină, inclusiv aritmii potențial letale. Concentrațiile serice de digoxină trebuie monitorizate cu atenție în timp ce pacienții sunt tratați cu digoxină și claritromicina simultan.

Zidovudina

Administrarea orală concomitentă de claritromicina și zidovudină la pacienții adulți infectați cu virusul HIV poate determina scăderea concentrației terapeutice active a zidovudinei. Deoarece claritromicina pare să interfereze cu absorbția de zidovudină, forma orală, administrată concomitent, această interacțiune poate fi evitată alternând dozele de claritromicina și zidovudină la intervale de 4 ore.

Se pare că această interacțiune nu se întâlnește la copiii infectați cu HIV dacă utilizează claritromicina suspensie orală concomitent cu zidovudină sau dideoxinozină. Această interacțiune este puțin probabilă atunci când claritromicina este administrată prin perfuzie intravenoasă.

Fenitoina și valproatul

Au fost rapoarte spontane sau publicate ale unor interacțiuni cu inhibitori de CYP3A, inclusiv claritromicina cu medicamente nemetabolizate de către CYP3A (de exemplu, fenitoina și valproat). Sunt recomandate determinări ale nivelurilor serice pentru aceste medicamente atunci când sunt administrate concomitent cu claritromicina. Au fost raportate creșteri ale concentrației plasmatice.

Interacțiuni medicamentoase bi-direcționale

Atazanavir

Atât claritromicina cât și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori de CYP3A și există dovezi ale unei interacțiuni medicamentoase bi-direcționale. Administrarea concomitentă de claritromicina (500 mg de două ori pe zi) cu atazanavir (400 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de 2 ori a expunerii la claritromicina și o scădere de 70% a expunerii la 14-OH-claritromicina, cu o creștere de 28% a ASC pentru atazanavir. Din cauza ferestrei terapeutice largi a claritromicinei, nu este necesară reducerea dozei

la pacienții cu funcție renală normală. Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%. Pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min, doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%, utilizând o formă farmaceutică corespunzătoare de claritromicină. Dozele de claritromicină mai mari de 1000 mg pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitori de protează.

Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă prudență în ceea ce privește administrarea concomitentă de claritromicină și blocante ale canalelor de calciu metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu verapamil, amlodipină, diltiazem) din cauza riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice de claritromicină precum și ale blocantelor canalelor de calciu pot crește datorită interacțiunii. Hipotensiunea arterială, bradiaritmia și acidoza lactică au fost observate la pacienții tratați concomitent cu claritromicină și verapamil.

Itraconazol

Atât claritromicina cât și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori de CYP3A, ducând la o interacțiune medicamentoasă bi-direcțională. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice de itraconazol, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice de claritromicină. Pacienții care iau itraconazol concomitent cu claritromicină trebuie monitorizați cu atenție pentru semne sau simptome ale efectului farmacologic crescut sau prelungit.

Saquinavir

Atât claritromicina cât și saquinavir sunt substraturi și inhibitori de CYP3A, și există dovezi ale unei interacțiuni medicamentoase bi-direcționale. Administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule gelatinoase moi, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși a dus la valori ale ASC și C_{max} de saquinavir la starea de echilibru, care au fost de 177% și de 187% mai mari decât cele observate cu saquinavir în monoterapie. Valorile ASC și C_{max} pentru claritromicină au fost de aproximativ 40% mai mari decât cele observate cu claritromicină în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când cele două medicamente sunt administrate concomitent pentru o perioadă limitată de timp la doze/formulări studiate. Observațiile din studiile de interacțiune medicamentoasă utilizând formula de capsule gelatinoase moi nu pot fi reprezentative pentru efectele observate cu ajutorul saquinavir capsule gelatinoase tari. Observațiile din studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate cu saquinavir în monoterapie nu pot fi reprezentative pentru efectele observate cu saquinavir/ritonavir. Când saquinavir este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie luate în considerare efectele potențiale ale ritonavir pe claritromicină (vezi pct. 4.5: ritonavir).

S-a demonstrat că claritromicina nu interacționează cu contraceptivele orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Pe baza rezultatelor obținute din studii variabile la șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe posibilitatea unor efecte adverse asupra dezvoltării embriofetale nu poate fi exclusă. Prin urmare, utilizarea claritromicinei în timpul sarcinii nu este recomandată fără evaluarea cu atenție a beneficiilor împotriva riscurilor.

Alăptarea

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

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

Nu există date privind efectul claritromicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie luat în considerare potențialul de apariție a amețelilor, vertijului, confuziei și a dezorientării, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a.Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse legate de claritromicină atât pentru adulți cât și pentru copii și adolescenți sunt durerile abdominale, diaree, greață, vărsături și tulburări ale gustului. Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare în intensitate și sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru antibiotice macrolide (vezi secțiunea b din pct. 4.8).

Nu a fost nici o diferență semnificativă a incidenței acestor reacții adverse gastrointestinale în timpul studiilor clinice privind populația de pacienți cu sau fără infecții micobacteriene preexistente.

b. Tabel rezumativ al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse din tabel au fost raportate din studii clinice și din experiența post-marketing cu claritromicină comprimate cu eliberare imediată, granule pentru suspensie orală, pulbere pentru soluție injectabilă, comprimate cu eliberare prelungită și comprimate cu eliberare modificată.

Reacțiile considerate cel puțin posibil legate de claritromicină sunt enumerate pe clase de sisteme și organe și pe frecvență folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (reacții adverse din experiența post-marketing; nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității când gravitatea poate fi evaluată.

Clase de sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută * (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Celulită ¹ , candidoză orală, gastroenterită ² , infecții ³ , infecții vaginale	Colită pseudomembranoasă, erizipel
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, neutropenie ⁴ , trombocitemie ³ , eozinofilie ⁴	Agranulocitoză, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactoidă ¹ , hipersensibilitate	Reacție anafilactică, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie, scăderea apetitului	
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, nervozitate ³	Psihoze, confuzie ⁵ , depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, vise anormale, manie
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie, cefalee, tulburări ale gustului	Pierderea conștienței ¹ , diskinezie ¹ , amețeli, somnolență ⁵ , tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, paraestezii
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, hipoacuzie, tinitus	Surditate
Tulburări			Stop cardiac ¹ ,	Torsada vărfurilor,

cardiace			fibrilație atrială ¹ , prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, extrasistole ¹ , palpitații	tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară
Tulburări vasculare		Vasodilație ¹		Hemoragie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm ¹ , epistaxis ² , embolism pulmonar ¹	
Tulburări gastrointestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, greață, durere abdominală	Esofagită ¹ , boală de reflux gastroesofagian ² , gastrită, proctalgie ² , stomatită, glosită, distensie abdominală ⁴ , constipație, xerostomie, eructații, flatulență	Pancreatită acută, modificări de culoare a limbii, modificări de culoare ale dinților
Tulburări hepatobiliare		Modificarea testelor funcționale hepatice	Colestază ⁴ , hepatită ⁴ , creșterea alanin aminotransferazei, creșterea aspartat aminotransferazei, creșterea gamma- glutamilttransferazei ⁴	Insuficiență hepatică, icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză	Dermatită buloasă ¹ , prurit, urticarie, erupție cutanată maculo-papulară ³	Sindrom Stevens- Johnson, necroză epidermică toxică, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv			Spasme musculare ³ , rigiditate musculoskeletală ¹ , mialgie ²	Rabdomioliză ² , miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatininei serice ¹ , creștere a ureei serice ¹	Insuficiență renală, nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Flebită la locul de injecție ¹	Durere la locul de injecție ¹ , inflamație la	Stare generală de rău ⁴ , pirexie ³ , astenie, dureri toracice ⁴ , frisoane ⁴ ,	

		locul de injecție ¹	oboseală ⁴	
Investigații diagnostice			Modificări ale raportului albumină globulină ¹ , creșterea fosfatazei alcaline sanguine ⁴ , creșterea lactat dehidrogenazei sanguine ⁴	Creșterea raportului normalizat internațional (INR), prelungirea timpului de protrombină, culoare anormală a urinei

¹ Reacții adverse raportate numai pentru pulbere pentru soluție injectabilă

² Reacții adverse raportate numai pentru comprimate cu eliberare modificată

³ Reacții adverse raportate numai pentru granule pentru suspensie orală

⁴ Reacții adverse raportate numai pentru comprimate cu eliberare imediată

^{5,6} Vezi pct. c)

* Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar la o populație de mărime incertă, nu este întotdeauna posibil să se estimeze corect frecvența acestora sau să se stabilească o relație de cauzalitate cu expunerea la medicament. Expunerea pacientului este estimată a fi mai mare de 1 miliard de zile de tratament pentru pacient pentru claritromicină.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Flebită la locul de injecție, durere la locul injectării și inflamație la locul de injecție sunt specifice pentru formularea intravenoasă de claritromicină.

În unele rapoarte de rhabdmioliză, claritromicina a fost administrat concomitent cu statine, fibrați, colchicină sau alopurinol (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Au existat raportări după punerea pe piață de interacțiuni medicamentoase și de efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu somnolență și confuzie) la utilizarea concomitentă de claritromicină și triazolam. Se sugerează monitorizarea pacientului pentru efectele farmacologice asupra SNC (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate cazuri rare de prezență în scaun a comprimatelor cu eliberare modificată de claritromicină, multe dintre ele apărând la pacienții cu tulburări gastrointestinale anatomice (inclusiv ileostomie sau colostomie) sau funcționale cu tranzit gastrointestinal scurtat. În câteva rapoarte, reziduurile de comprimate au apărut în contextul diareei. Se recomandă ca pacienții care au experimentat reziduuri de comprimate în scaun și nu au avut nici o îmbunătățire a stării lor să fie trecuți pe o altă formulare diferită de claritromicină (de exemplu, suspensie) sau pe un alt antibiotic.

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

d. Copii și adolescenți

Studiile clinice au fost efectuate folosind suspensie pediatrică de claritromicină la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să folosească suspensie pediatrică de claritromicină.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se așteaptă să fie aceeași ca la adulți.

e. Alte grupe speciale de pacienți

Pacienții imunocompromiși

În SIDA și pentru alți pacienți imunocompromiși tratați cu doze mai mari de claritromicină pe perioade lungi de timp pentru infecții micobacteriene, a fost adesea dificil să se distingă evenimentele adverse posibil asociate cu administrarea claritromicinei de semnele date de boala virusului imunodeficienței umane (HIV) sau de boli intercurrente.

La pacienții adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu doze zilnice totale de claritromicină de 1000 mg și de 2000 mg au fost: greață, vărsături, tulburări ale gustului, dureri abdominale, diaree, erupții cutanate, flatulență, dureri de cap, constipație, tulburări de auz și creșteri ale aspartataminotransaminazei (ASAT) și alaninaminotransaminazei (ALAT).

Evenimente suplimentare mai puțin frecvente au inclus dispnee, insomnie și xerostomie. Incidența a fost comparabilă pentru pacienții tratați cu 1000 mg și 2000 mg claritromicină, dar au fost, în general, de aproximativ 3-4 ori mai frecvente la pacienții care au primit doze zilnice totale de 4000 mg de claritromicină.

La acești pacienți imunocompromiși, evaluările valorilor de laborator au fost făcute prin analiza acestor valori în afara nivelurilor anormale grave (de exemplu, limita superioară mare sau mică) pentru testul specific. Pe baza acestor criterii, aproximativ 2% până la 3% din pacienții care au primit 1000 mg sau 2000 mg de claritromicină zilnic, au avut niveluri grave crescute de ALAT și ASAT și niveluri anormal de scăzute de celule albe și de trombocite din sânge. Un procent mai mic de pacienți din aceste două grupuri de dozaj au avut, de asemenea, nivele crescute de azot și de uree în sânge. Incidențe ușor crescute de valori anormale pentru toți parametrii cu excepția leucocitelor s-au observat la pacienții care au primit zilnic 4000 mg claritromicină.

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

Rapoartele indică faptul că ingestia unei cantități mari de claritromicină poate produce simptome gastrointestinale. Un pacient care a avut antecedente de tulburare bipolară a ingerat 8 g de claritromicină și a prezentat alterarea statusului mental, comportament paranoic, hipokaliemie și hipoxemie.

Reacțiile adverse care însoțesc supradozajul trebuie tratate prin eliminarea promptă a medicamentului neabsorbit și prin măsuri de susținere. Similar altor macrolide concentrația plasmatică a claritromicinei nu poate fi redusă prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: macrolide, lincosamide și streptograme.
Cod ATC: J01F A09.

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 cumulative 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 plasmatice.

În urma studiilor efectuate cu claritromicină 250 mg administrată de 2 ori pe zi au fost observate următoarele concentrații tisulare și plasmatice 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 plasmatice și de 4 până la de 8 ori mai mari față de concentrațiile de la nivelul lichidului interstițial. În unele cazuri concentrațiile plasmatice ale 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost variabile și nu au putut fi măsurate cu exactitate. Totuși, în general, concentrațiile 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost similare în cazul administrării comprimatelor filmate și a celor cu eliberare prelungită. Concentrațiile de la nivelul macrofagelor alveolare sunt mai mari comparativ cu cele plasmatice, dar acumularea metabolitului activ se face în procent mai mic față de claritromicină.

Mecanisme de apariție a rezistenței

Dezvoltarea rezistenței *S. pneumoniae*, *S. Pyogenes* și *S. Aureus* la macrolide apare, în principal, prin două mecanisme (adică *erm* și *mef* sau *msr*). Legarea antibioticului de subunitatea ribozomală este împiedicată prin metilarea enzimatică a acestei legături (*erm*). Al doilea mecanism (*mef* sau *msr*) împiedică legarea claritromicinei de subunitatea ribozomală prin pomparea antibioticului în exteriorul celulei.

În cazul *Moraxella* sau *Haemophilus spp.* nu au fost identificate mecanismele de dobândire a rezistenței. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței sunt eficace în mod similar față de 14 până la 15 antibiotice aparținând clasei macrolidelor, inclusiv eritromicina, claritromicina, roxitromicina și azitromicina. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței la penicilină și la macrolide nu sunt 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:

Praguri CMI		
Microorganism	Susceptibil (\leq)	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 inhibitorie (CMI) \leq 0,25 μg/ml care a fost stabilită de Institutul Standardelor Clinice și de Laborator (ISCL) ca punctul de referință a susceptibilității.

Prevalența dezvoltării rezistenței poate varia pentru speciile selectate în funcție de zona geografică și de timp și sunt de dorit informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul infecțiilor severe. La nevoie, trebuie solicitată opinia experților când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilizarea antibioticului este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

Claritromicina este activă față de un spectru larg de germeni aerobi și anaerobi, gram-pozitivi și gram-negativi și rezistente la acidul clavulanic.

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

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		

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 plasmatică 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 plasmatică de claritromicină în toate țesuturile, cu excepția sistemului nervos central, au fost de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmatică ale medicamentului în circulație. De obicei cele mai mari concentrații au fost la nivelul ficatului și plămânilor unde raportul concentrațiilor tisulare/concentrațiile plasmatică (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 plasmaticice la pacienții cu barieră hemato - encefalică integră). De obicei, concentrațiile tisulare sunt de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmaticice. Tabelul de mai jos prezintă exemple din concentrațiile tisulare și cele plasmaticice.

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 plasmaticice la starea de echilibru și eliminarea claritromicinei din organism nu au fost în mod semnificativ diferite între cele două grupuri.

În schimb, concentrațiile plasmaticice 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 plasmaticice 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 Kelim 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).

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 μg/ml, respectiv de la 5 la 10 μg/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 μg/ml, iar valoarea medie C_{min} a fost de aproximativ 1,8 μg/ml. ASC pentru claritromicină a fost de 22 μg/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 gavaș 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, salivatie, 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 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 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 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

Klabax 250 mg

Klabax 500 mg

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Povidonă

Stearat de magneziu

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid stearic

Film:

Opadry 20H 52875 (galben) conține:

Hipromeloză

Propilenglicol

Vanilină

Dioxid de titan (E171)

Hidroxipropilceluloză

Talc

Galben de chinolină lac (E104)

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Klabax 250 mg

Klabax 500 mg

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Klabax 250 mg: 6463/2014/01

Klabax 500 mg: 6464/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2018