

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Klacid 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de granule pentru suspensie conțin claritromicină 125 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 550 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală

Granule de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Klacid 125 mg/5 ml este indicat în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganismele sensibile.

- infecții ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu bronșită, pneumonie);
- infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu faringoamigdalită streptococică, sinuzită);
- infecții cutanate și ale țesutului subcutanat (de exemplu foliculită, celulită, erizipel).
- otită medie acută.

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

Klacid este indicat la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare***Copii cu vârsta sub 12 ani***

Studii clinice cu claritromicină suspensie pediatrică au fost efectuate la copii între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să utilizeze claritromicină suspensie pediatrică (granule pentru suspensie orală).

La copii doza zilnică recomandată de claritromicină suspensie 125 mg/5 ml sau 250 mg/5ml este de 7,5 mg/kg de două ori pe zi până la o doză maximă de 500 mg de două ori pe zi. Durata recomandată a tratamentului este de 5 până la 10 zile, în funcție de agentul patogen implicat și severitatea bolii. Suspensia preparată se poate administra cu sau fără alimente și se poate lua cu lapte.

Tabelul de mai jos reprezintă un ghid pentru stabilirea dozei în funcție de greutatea copilului și concentrația suspensiei (125 mg/5 ml sau 250 mg/5 ml).

GHID PRIVIND DOZELE LA COPII în funcție de greutatea corporală	
Greutate*	7,5 mg/kg b.i.d. doza în ml administrată de două ori pe zi
Kg	125 mg/5 ml
8-11	2,5 ml
12-19	5 ml
20-29	7,5 ml
30-40	10 ml
* Doza la copii cu greutate < 8 kg trebuie calculată per kg (aproximativ 7,5 mg/kg de 2 ori pe zi)	

Insuficiență renală

La copiii cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min/1,73 m², doza de claritromicină trebuie redusă cu o jumătate, adică, până la 250 mg o dată pe zi, sau 250 mg de două ori pe zi în infecții mai severe. La acești pacienți tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile.

Pregătirea pentru utilizare

Vezi pct. 6.6.

Durata administrării

Durata recomandată a tratamentului este de 5 până la 10 zile, în funcție de agentul patogen implicat și de gravitatea afecțiunii.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la claritromicină, la alte antibiotice din clasa macrolidelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- administrarea claritromicinei în asociere cu următoarele medicamente este contraindicată:
 - astemizol, cisapridă, pimoizidă, 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 rbdomioliză (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 vârfulor (vezi pct. 4.8). Prin urmare datorită riscului crescut de apariție al aritmiilor ventriculare (inclusiv torsada vârfulor), 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, pimizidă și terfenadină (vezi pct. 4.3).
- Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții cu prelungirea intervalului QT congenitală sau dobândită documentată sau cu antecedente de aritmii ventriculare (vezi pct. 4.3).

Pneumonie

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

Infecții ușoare până la moderate ale pielii și țesutului subcutanat

Aceste infecții sunt cauzate cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus* și de *Streptococcus pyogenes*, ambii germeni pot fi rezistenți la macrolide. De aceea, este important să se efectueze teste pentru

detectarea sensibilității la antibiotic. Se recomandă alte antibiotice, de exemplu clindamicină, în cazul în care antibioticele beta-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 rhabdmioliză. În cazul pacienților căror li s-a administrat concomitent claritromicină și aceste statine, au existat rapoartări de rhabdmioliză. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată pe durata curei de tratament.

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

Medicamente antidiabetice orale/Insulină

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

Anticoagulante orale

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

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

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

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

Excipienți

Klacid granule pentru suspensie orală conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Atunci când se prescrie la pacienții cu diabet zaharat, conținutul de zahăr trebuie luat în considerare.

4.5 Interacțiuni medicamentoase și alte forme de interacțiuni

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 CYP3A administrat). Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină determină creșterea concentrațiilor serice ale rifabutinei și scăderea concentrațiilor serice ale claritromicinei, concomitent cu o creștere a riscului de apariție a uveitei.

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

Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Medicamentele puternic inductoare ale sistemului de metabolizare prin citocromul P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină, 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 plasmatică 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 dar această listă nu este exhaustivă. 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 vârfurilor pusă în evidență în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu chinidină sau disopiramidă. În timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente trebuie monitorizată electrocardiograma în ceea ce privește prelungirea intervalului QT. În timpul tratamentului cu 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 ale omeprazolului la starea de echilibru crescute (C_{max} , ASC_{0-24} și $t_{1/2}$ au crescut cu 30%, 89% și respectiv 34%). Valoarea medie a pH-ului gastric în 24 ore a fost de 5,2 atunci când omeprazol s-a administrat în monoterapie și de 5,7 atunci când omeprazol s-a administrat concomitent cu claritromicină.

Sildenafil, tadalafil și vardenafil

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

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

Teofilină, carbamazepină

Rezultatele studiilor clinice arată o creștere mică, dar semnificativă statistic ($p \leq 0,05$) a concentrației plasmatiche 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 subgroup 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 inhibate de claritromicină și de alte macrolide. Atunci când se administrează concomitent claritromicină și colchicină, inhibarea gpP și CYP3A de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Digoxină

Digoxina este substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe, claritromicina inhibă gpP. Atunci când claritromicina și digoxina sunt administrate concomitent, inhibarea gpP de către claritromicina 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 claritromicina și digoxină. Unii pacienți au avut semne clinice specifice toxicității digoxinei, inclusiv aritmie cu potențial letal. La pacienții care primesc concomitent digoxină și claritromicina 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 saquinavir sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și s-a dovedit interacțiune medicamentoasă bidirecțională.

Administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule moi gelatinoase, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși, a dus la valori ale ariei de sub curbă la

starea inițială (ASC) și ale concentrației maxime (C_{max}) ale saquinavirului mai mari cu 117% și respectiv cu 187% față de valorile acestora în cazul administrării saquinavirului în monoterapie.

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

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

a. Rezumat al profilului de siguranță

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

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

b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Celulită ¹ , candidoză gastroenterită ² , infecții ³ , infecții

		vaginale
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă, erizipel, eritasmă
Tulburări hematologice și limfactice	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, paretezii
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 vârfurilor 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 ⁴
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică ¹⁰ , icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie, hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Dermatită buloasă ¹ , prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară ³
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson ⁵ , necroză 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	Contractții musculare ³ , rigiditate musculoscheletală ¹ , mialgie ²
	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 ⁴
	Cu frecvență necunoscută	Creștere a INR 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 puncționare a venei, inflamație la locul de injectare.

În unele cazuri de rabdomioliză, claritromicina a fost administrată concomitent cu statine, fibrați, colchicină sau alopurinol (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

Au fost raportate cazuri rare de prezență a comprimatelor cu eliberare prelungită de claritromicină în fecale, multe dintre aceste cazuri apar la pacienții cu tulburări gastrointestinale anatomice (incluzând ileostomie sau colonostomie) sau funcționale cu scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal. În unele cazuri, comprimate reziduale s-au eliminat în fecale în contextul 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 anormal de crescute ale TGO și TGP și valori anormal de scăzute ale numărului de leucocite și trombocite. În cele două grupuri, un procent mai mic de pacienți au avut, de asemenea, creșterea valorilor concentrațiilor azotului ureic sanguin. O incidență ușor crescută a valorilor modificate ale tuturor parametrilor, cu excepția leucocitelor, a fost observată la pacienții care au utilizat 4000 mg claritromicină zilnic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru uz sistemic, macrolide, lincosamide și streptogramine, codul ATC: J01FA09.

Mecanism de acțiune

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

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

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

Claritromicina este distribuită excesiv în țesuturile și lichidele organismului. Datorită penetrării tisulare puternice, concentrațiile tisulare de claritromicină sunt mai mari față de concentrațiile plasmatică. Concentrațiile claritromicinei la nivelul amigdalelor și țesuturilor pulmonare sunt de 2 până la 6 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică.

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

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

Claritromicina se acumulează în concentrații mari în macrofagele alveolare, concentrațiile de la acest nivel fiind de 100 până la de 600 ori mai mari față de concentrațiile plasmatică și de 4 până la de 8 ori mai mari față de concentrațiile de la nivelul lichidului interstițial. În unele cazuri concentrațiile plasmatică ale 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost variabile și nu au putut fi măsurate cu exactitate. Totuși, în general, concentrațiile 14-OH claritromicinei la nivelul macrofagelor alveolare au fost similare în cazul administrării comprimatelor filmate și a celor cu eliberare prelungită. Concentrațiile de la nivelul macrofagelor alveolare sunt mai mari comparativ cu cele plasmatică, dar acumularea metabolitului activ se face în procent mai mic față de claritromicină.

Mecanisme de apariție a rezistenței

Dezvoltarea rezistenței *S. pneumoniae*, *S. Pyogenes* și *S. Aureus* la macrolide apare, în principal, prin două mecanisme (adică *erm* și *mef* sau *msr*). Legarea antibioticului de subunitatea ribozomală este împiedicată prin metilarea enzimatică a acestei legături (*erm*). Al doilea mecanism (*mef* sau *msr*) împiedică legarea claritromicinei de subunitatea ribozomală prin pomparea antibioticului în exteriorul celulei. În cazul *Moraxella* sau *Haemophilus spp.* nu au fost identificate mecanismele de dobândire a rezistenței. Mecanismele de dezvoltare a rezistenței sunt 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 lindamicina).

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 μ g/ml	0,5 μ g/ml
Tulpini de <i>Staphylococcus</i>	1 μ g/ml	2 μ g/ml
Tulpini de <i>Haemophilus</i> *	1 μ g/ml	32 μ g/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 μ g/ml	0,5 μ g/ml

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

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

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

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

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 coagulans</i> negativ + <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

Absorbție

Datele inițiale de farmacocinetică au fost obținute cu formulările de claritromicină comprimate. Aceste date au indicat că medicamentul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal iar biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 250 mg claritromicină a fost de aproximativ 50%. Atât debutul absorbției cât și formarea metabolitului activ antimicrobian, 14-OH-claritromicină, au fost ușor întârziate în prezența alimentelor, dar gradul de biodisponibilitate nu a fost afectat de administrarea medicamentului în condiții de nerepaus alimentar.

Distribuție, metabolizare și eliminare

In vitro

Studiile *in vitro* au arătat că legarea claritromicinei de proteinele din plasma umană este în medie de aproximativ 70% la concentrații semnificative clinic între 0,45-4,5 μg/ml.

Subiecți normali

Biodisponibilitatea și farmacocinetica claritromicinei suspensie pediatrică au fost investigate la pacienți adulți și la copii și adolescenți. Un studiu cu doză unică la subiecți adulți a relevat că biodisponibilitatea globală a formulării pediatrică este echivalentă sau ușor mai mare decât cea a comprimatului (doza la fiecare a fost de 250 mg). Ca și în cazul comprimatului, administrarea formulării pediatrică concomitent cu alimente conduce la o ușoară întârziere a debutului absorbției, dar nu afectează biodisponibilitatea totală a claritromicinei. Valorile comparative C_{max} , ASC, și $T_{1/2}$ ale claritromicinei pentru formularea pediatrică (condiții de nerepaus alimentar) au fost de 0,95 μg/ml, 6,5 μg oră/ml, și respectiv 3,7 ore, iar pentru comprimate de 250 mg (condiții de repaus alimentar) au fost de 1,10 μg/ml, 6,3 μg oră/ml, și respectiv 3,3 ore.

Într-un studiu cu doze multiple, în care s-au administrat subiecților adulți 250 mg claritromicină suspensie pediatrică o dată la 12 de ore, concentrațiile sanguine la starea de echilibru erau aproape atinse la momentul celei de-a cincea doze. Parametrii farmacocinetici după a cincea doză de claritromicină suspensie pediatrică au fost: C_{max} 1,98 μg/ml, ASC 11,5 μg oră /ml, T_{max} 2,8 ore și $T_{1/2}$ 3,2 ore pentru claritromicină, și 0,67; 5,33; 2,9 și respectiv 4,9 pentru 14-OH-claritromicină.

La subiecți umani sănătoși, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse în decurs de două ore în urma administrării pe cale orală. În cazul administrării b.i.d. a unui comprimat de 250 mg la fiecare 12 ore, concentrațiile plasmatice maxime de claritromicină la starea de echilibru au fost atinse în două-trei zile și au fost de aproximativ 1 μg/ml. Concentrațiile plasmatice maxime corespunzătoare au fost între 2 - 3 μg/ml în cazul dozei de 500 mg, administrată o dată la 12 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a claritromicinei a fost de aproximativ trei-patru ore, în cazul comprimatului de 250 mg administrat la fiecare 12 de ore, dar a crescut la cinci-șapte ore în cazul comprimatului de 500 mg administrat la fiecare 12 ore. Principalul metabolit, 14-OH-claritromicina, atinge o concentrație maximă la starea de echilibru de aproximativ 0,6 μg/ml și are un timp de

înjumătățire prin eliminare de cinci până la șase ore după o doză de 250 mg administrată la fiecare 12 ore. În cazul unei doze de 500 mg administrată la fiecare 12 de ore, concentrațiile maxime la starea de echilibru ale 14-OH-claritromicină sunt ușor mai mari (de până la 1 µg/ml), iar timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ șapte ore. Cu oricare dintre doze, concentrația la starea de echilibru a acestui metabolit se obține în general în termen de două până la trei zile.

Aproximativ 20% dintr-o doză de 250 mg administrată pe cale orală la fiecare 12 ore se excretă în urină sub formă de claritromicină nemodificată. În urma administrării unei doze de 500 mg la fiecare 12 ore, excreția urinară a medicamentului părinte nemodificat este de aproximativ 30%. Clearance-ul renal al claritromicinei este, cu toate acestea, relativ independent de mărimea dozei și aproximează rata normală de filtrare glomerulară. Metabolitul principal identificat în urină este 14-OH-claritromicină, care reprezintă un procent suplimentar de 10% până la 15% din doza de 250 mg sau 500 mg administrate la fiecare 12 ore.

Pacienți

Claritromicina și metabolitul său 14-OH se distribuie cu ușurință în țesuturile organismului și fluide. Concentrațiile în țesuturi sunt, de obicei, de câteva ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. Exemple ale concentrațiilor în ser și în țesuturi sunt prezentate mai jos.

CONCENTRAȚIE (după 250 mg q12h)		
Tipul țesutului	Țesut (µg/g)	Ser (µg/ml)
Amigdalian	1,6	0,8
Pulmonar	8,8	1,7

La pacienții copii și adolescenți care necesită tratament cu antibiotice pe cale orală, claritromicina a demonstrat o bună biodisponibilitate cu un profil farmacocinetic în concordanță cu rezultatele anterioare obținute de la subiecții adulți la care s-a utilizat formularea suspensie. Rezultatele au indicat absorbția rapidă și extensivă a medicamentului la copii și, cu excepția unei ușoare întârzieri în debutul absorbției, aparent alimentele nu au un efect semnificativ asupra biodisponibilității medicamentului sau a profilului farmacocinetic. Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru obținuți după a noua doză în a cincea zi de tratament au fost pentru medicamentul părinte după cum urmează: C_{max} 4,60 µg/ml, ASC 15,7 µg/h/ml și T_{max} 2,8 h; valorile corespunzătoare pentru metabolitul 14-OH au fost: 1,64 µg/ml, 6,69 µg/h/ml și respectiv 2,7 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost estimat la aproximativ 2,2 ore și 4,3 ore pentru compusul părinte și respectiv pentru metabolitul acestuia.

Într-un alt studiu, s-au obținut informații în ceea ce privește penetrarea claritromicinei în lichidul din urechea medie la pacienții cu otită medie. Aproximativ după 2,5 ore de la administrarea celei de-a cincea doze (doza a fost de 7,5 mg/kg b.i.d.), concentrația medie de claritromicină a fost de 2,53 µg/g lichid în urechea medie iar pentru metabolitul 14-OH a fost de 1,27 µg/g. Concentrațiile medicamentului părinte și ale metabolitului 14-OH au fost, în general, de două ori mai mari decât concentrațiile corespunzătoare în ser.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile de claritromicină la starea de echilibru la subiecții cu insuficiență hepatică nu au diferit de cele ale subiecților normali; cu toate acestea, concentrațiile de 14-OH-claritromicină au fost mai mici la subiecții cu insuficiență hepatică. Reducerea formării de 14-OH-claritromicină a fost cel puțin parțial compensată printr-o creștere a clearance-ului renal al claritromicinei la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Farmacocinetica claritromicinei a fost de asemenea modificată la pacienții cu insuficiență renală care au primit mai multe doze orale de 500 mg. Nivelurile plasmatice, timpul de înjumătățire, C_{max} și C_{min} , atât pentru claritromicină cât și pentru metabolitul său 14-OH au fost mai mari iar ASC a fost mai mare la subiecții cu insuficiență renală decât la subiecții normali. Gradul în care acești parametri au diferit a fost corelat cu gradul insuficienței renale, cu cât a fost mai severă insuficiența renală, cu atât a fost mai semnificativă diferența (vezi pct. 4.2).

Subiecți vârstnici

Într-un studiu comparativ la adulți tineri sănătoși și la subiecți vârstnici sănătoși, cărora li s-au administrat mai multe doze de claritromicină 500 mg pe cale orală, concentrațiile plasmatice circulante au fost mai mari iar eliminarea a fost mai lentă la grupul de vârstnici în comparație cu grupul de tineri. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență între cele două grupuri atunci când clearance-ul renal al claritromicinei a fost corelat cu clearance-ul creatininei. S-a concluzionat din aceste rezultate că orice efect asupra claritromicinei este corelat cu insuficiența renală și nu cu vârsta subiectului.

Pacienți cu infecții micobacteriene

Concentrațiile de claritromicină și 14-OH-claritromicină la starea de echilibru observate în urma administrării dozelor recomandate la pacienți cu infecții HIV (comprimate pentru adulți; granule suspensie pentru copii) au fost similare cu cele observate la subiecții normali. Cu toate acestea, la doze mai mari, care pot fi necesare pentru a trata infecțiile micobacteriene, concentrațiile de claritromicină pot fi mult mai mari decât cele observate la dozele recomandate.

La copii cu infecție HIV care utilizau între 15 și 30 mg/kg/zi de claritromicină în două doze divizate, valorile C_{max} la starea de echilibru au variat în general între 8 și 20 $\mu\text{g/ml}$. Cu toate acestea, valori C_{max} chiar de 23 $\mu\text{g/ml}$ au fost observate la pacienții copii și adolescenți cu infecție HIV care utilizau claritromicină suspensie pediatrică 30 mg/kg/zi în două doze divizate. Aparent, timpul de înjumătățire prin eliminare a fost prelungit la aceste doze mai mari, comparativ cu cel observat la dozele recomandate la subiecți normali. Aceste concentrații plasmatice ridicate și prelungirea timpului de înjumătățire prin eliminare observate la aceste doze sunt în concordanță cu neliniaritatea cunoscută a farmacocineticii claritromicinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate orală acută și subcronică

Valorile DL_{50} orale acute pentru suspensia de claritromicină administrată la șoareci cu vârsta de trei zile au fost de 1290 mg/kg pentru masculi și de 1230 mg/kg pentru femele. Valorile DL_{50} la șobolani cu vârsta de trei zile au fost de 1330 mg/kg pentru masculi și de 1270 mg/kg pentru femele. Pentru comparație, DL_{50} pentru claritromicina administrată pe cale orală este de aproximativ 2700 mg/kg la șoareci adulți și de aproximativ 3000 mg/kg la șobolani adulți. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute la alte antibiotice din grupa penicilinelor, grupa cefalosporinelor și grupa macrolidelor în ceea ce privește faptul că valoarea DL_{50} este în general mai mică la animalele tinere decât la adulți.

Atât la șoareci cât și la șobolani, greutatea corporală s-a redus sau creșterea greutății corporale a fost suprimată iar comportamentul corelat cu suptul și mișcările spontane au fost reduse în primele câteva zile după administrarea medicamentului.

Necropsia efectuată la animalele care au decedat a relevat plămâni de culoare roșu închis la șoareci și la aproximativ 25% din șobolani. Șobolani tratați cu o doză de 2197 mg/kg sau o doză superioară de claritromicină suspensie prezentau de asemenea o substanță neagră-roșiatică în intestine, probabil din cauza hemoragiei. Decesele la aceste animale s-au datorat probabil debilitării cauzate de reducerea comportamentului corelat cu suptul sau hemoragiei intestinale.

La șobolani neînțărcați (în vârstă de cinci zile) s-a administrat claritromicină formularea suspensie, timp de două săptămâni, la doze de 0, 15, 55, și 200 mg/kg/zi. Animalele din grupul la care s-au administrat 200 mg/kg/zi au înregistrat o reducere a creșterii în greutate, scăderea valorilor medii ale hemoglobinei și hematocritului, și o masă medie renală crescută, comparativ cu animalele din grupul de control. La animale din cadrul acestui grup de tratament s-au observat, de asemenea, degenerare vacuolară multifocală minimă până la ușoară a epiteliului ductului biliar intrahepatic și o incidență crescută a leziunilor nefritice, determinate de tratament. În acest studiu doza „fără efect toxic” a fost de 55 mg/kg și zi.

S-a efectuat un studiu de toxicitate orală la șobolani imaturi cărora li s-a administrat claritromicină suspensie timp de șase săptămâni, la doze zilnice de 0, 15, 50, și 150 mg bază/kg/zi. Nu s-au înregistrat decese și singurul semn clinic observat a fost salivă excesivă la unele animale la doza cea mai ridicată după una-două ore de la administrare, în ultimele trei săptămâni de tratament. Șobolani din grupul tratat

cu doza de 150 mg/kg au prezentat greutate corporale medii mai reduse în timpul primelor trei săptămâni; la aceștia s-au observat valori medii ale albuminemiei mai reduse și o masă medie hepatică crescută comparativ cu animalele din grupul de control.

Nu au fost observate modificări histopatologice macroscopice sau microscopice determinate de tratament. Doza de 150 mg/kg/zi a determinat o ușoară toxicitate la șobolanii tratați, iar „doza fără efect toxic” a fost considerată a fi de 50 mg/kg/zi.

Pui de câine din rasa beagle, în vârstă de 3 săptămâni, au fost tratați oral zilnic timp de patru săptămâni cu 0, 30, 100 sau 300 mg/kg claritromicină, după care a urmat o perioadă de recuperare de 4 săptămâni. Nici un animal nu a decedat și nu s-a observat nicio modificare a stării generale. Necropsia nu a indicat modificări. La examenul histologic, la microscopul optic s-au observat depunere lipidică în hepatocitele centrilobulare și infiltrare celulară în zonele portale, iar la microscopul electronic s-a remarcat o creștere a picăturilor lipidice hepatocelulare la grupul tratat cu doza de 300 mg / kg. Doza toxică la puii de câine din rasa beagle s-a considerat a fi de peste 300 mg/kg și „doza fără efect toxic” a fost considerată a fi de 100 mg/kg.

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 la 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

Carbopol 974P
Povidonă K90

Ftalat de hidroxipropilmetilceluloză
Ulei de ricin
Dioxid de siliciu
Zahăr
Gumă xanthan
Aromatizant Fruit Punch
Sorbit de potasiu
Acid citric
Dioxid de titan (E171)
Maltodextrină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani, în ambalajul original.
28 zile, după constituirea suspensiei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate conținând granule pentru 60 ml suspensie orală și o linguriță dozatoare a 2,5 ml/5 ml.

Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate conținând granule pentru 100 ml suspensie orală și o linguriță dozatoare a 2,5 ml/5 ml.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătire pentru utilizare

Peste granulele din flacon trebuie adăugată o cantitate corespunzătoare de apă fiartă și răcită în prealabil; se agită până când toate particulele se omogenizează. Evitați să agitați cu putere și/sau îndelung. Agitați înainte de fiecare utilizare ulterioară pentru a asigura reomogenizarea. Concentrația de claritromicină în suspensie reconstituită este de 125 mg/5 ml.

Administrare

Pot fi folosite mai multe dispozitive pentru dozarea claritromicinei, suspensie pediatrică.

Conservare

După reconstituire, a se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MYLAN ITALIA S.R.L.
Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8386/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2019