

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fromilid 125 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie orală (o seringă) conțin 125 mg claritromicină.

Excipienți cu efect cunoscut:

zaharoză	1655 mg/5 ml
----------	--------------

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală

Granule fine de culoare albă până la culoare aproape albă, neuniforme ca dimensiune, cu aromă de banane.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Fromilid se indică la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani.

Claritromicina este indicată în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile la claritromicină.

Astfel de infecții includ:

- infecții ale nazofaringelui (tonzilită, faringită) și ale sinusurilor paranasale;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare: bronșită, pneumonie bacteriană și pneumonie atipică;
- infecții cutanate: impetigo, erizipel, foliculită, furunculoză și plăgi infectate;
- otită medie acută.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Studii clinice cu claritromicină sub formă de suspensie orală au fost efectuate la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani. Astfel, copiilor cu vârsta sub 12 ani se indică claritromicina sub formă de suspensie pediatrică (granule pentru suspensie orală).

Doza zilnică recomandată de suspensie orală de claritromicină (125 mg/5 ml) la copii constituie 7,5 mg/kg de 2 ori pe zi pentru infecțiile care nu sunt provocate de micobacterii. Durata tratamentului, de regulă, constituie 5-10 zile, în funcție de agentul patogen și de gravitatea afecțiunii.

Suspensia preparată se administrează independent de luarea meselor, poate fi administrată cu lapte.

Pentru utilizarea la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani vezi tabelul mai jos.

Se utilizează seringă dozatoare din ambalaj, pentru a măsura cantitatea necesară de medicament.

Fromilid 125 mg/5 ml	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) (de 2 ori pe zi)
2	15
4	30
6	45
8	60
10	75
12	90
14	105
16	120
18	135
20	150
22	165
24	180

Pacienți cu insuficiență renală

În caz de insuficiență renală, dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min/ 1,73 m², se recomandă reducerea dozei la jumătate, adică 250 mg, o dată pe zi sau 250 mg de două ori pe zi, în infecții mai severe. La acești pacienți tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 14 zile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Reconstituirea suspensiei

Pentru reconstituirea 60 ml de suspensie (125 mg / 5 ml), este necesară 42 ml apă purificată sau fiartă și răcită. A se agita flaconul pentru a dizolva granulele. Se adaugă aproximativ ½ din cantitatea necesară de apă. Se agită bine imediat, astfel încât tot conținutul se amestecă cu apă, apoi se adaugă restul de apă. Se agită bine imediat din nou. Suspensia reconstituită trebuie să ajungă la linia de marcare pe flacon.

Suspensia reconstituită se poate păstra maximum 14 zile la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A se agita energic flaconul înainte de fiecare utilizare.

Suspensia orală de 125 mg / 5 ml este o suspensie alb-gălbuie, omogenă, cu aromă de banane.

Utilizarea seringii dozatoare:

- a se scoate capacul de pe flacon;
- a se introduce siringa în gâtul flaconului;
- a se aspira doza necesară conform marcajului seringii dozatoare și, după scoaterea seringii, a se administra medicamentul. Ulterior, a se închide flaconul cu capacul.

Dozele se vor măsura, utilizând marcajul de pe seringă în funcție de greutatea corporală a copilului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau la alte antibiotice macrolide.

Administrarea concomitentă de claritromicină și oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă, terfenadină, deoarece acest lucru poate duce la prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4,4 și 4.5).

Administrarea concomitentă cu ticagrelor sau ranolazină este contraindicată.

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu alcaloizii de ergot (ergotamină sau dihidroergotamină) este contraindicată, deoarece aceasta poate cauza toxicitate de tip ergot (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu midazolam administrat oral (vezi pct. 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu antecedente de interval QT prelungit (prelungire diagnosticată a intervalului QT, congenitală sau dobândită) sau de aritmii ventriculare cardiace, inclusiv torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5). Claritromicina nu trebuie administrată concomitent cu inhibitori de HMG-CoA reductază (statine) care sunt metabolizate extensiv de CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină), din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu tulburări electrolitice (hypokalaemia or hypomagnesaemia, due to the risc de prelungire a intervalului QT).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență hepatică severă în asociere cu insuficiență renală.

Claritromicina nu trebuie utilizată concomitent cu colchicina, ca și în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de claritromicină și lomitapidă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Claritromicina nu trebuie indicată gravidelor fără o evaluare atentă a raportului dintre beneficii și riscuri, în special în primele trei luni de sarcină (vezi pct. 4.6).

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea prelungită a claritromicinei poate determina apariția suprainfecției din cauza rezistenței bacteriilor și miceliilor. În caz de dezvoltare a suprainfecției este necesar de întrerupt tratamentul cu claritromicină și de instituit un tratament adecvat.

Claritromicina se va administra cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Disfuncția hepatică, inclusiv creșterea enzimelor hepatice și hepatita hepatocelulară și / sau colestatică, cu sau fără icter, au fost raportate la utilizarea claritromicinei. Această disfuncție hepatică poate fi severă și este de obicei reversibilă.

La administrarea claritromicinei a fost raportată afectarea funcției hepatice (vezi pct. 4.8), inclusiv creșterea nivelului enzimelor hepatice, hepatită hepatocelulară și/sau colestatică cu sau fără icter. Afectarea funcției hepatice poate fi severă și de regulă este reversibilă. În unele cazuri a fost raportată insuficiența hepatică cu sfârșit letal, care, de regulă, a fost asociată cu maladia severă de bază și/sau tratament medicamentos asociat. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome de afectare hepatică: anorexie, icter, urină hipercromă, prurit sau abdomen sensibil.

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* (CDAD), 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 *C. difficile*. La toți pacienții la care în urma administrării antibioticului apare diaree, trebuie avută în vedere diareea

cauzată de *Clostridium difficile*. Deoarece s-a raportat diaree cauzată *Clostridium difficile* chiar și după 2 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, de efectuat teste microbiene și de inițiat un tratament adecvat.

Claritromicina se metabolizează 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.

Colchicina

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 (vezi pct.4.5). La acești pacienți au fost raportate cazuri cu sfârșit letal (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (vezi pct.4.3).

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

Claritromicina se va indica cu precauție concomitent cu alte medicamente ototoxice. E necesar de monitorizat periodic funcția vestibulară și auditivă în timpul și după tratament.

Evenimente cardiovasculare

Prelungirea intervalului QT, care reflectă efectele asupra repolarizării cardiace și care prezintă un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor, au fost observate la pacienții tratați cu macrolide, inclusiv claritromicină (vezi pct. 4.8).

Datorită riscului crescut de prelungire a intervalului QT și a aritmiilor ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), utilizarea claritromicinei este contraindicată: la pacienții care administrează oricare dintre astemizol, cisapridă, domperidonă, pimoziidă și terfenadină; la pacienții care au hipokaliemie; și la pacienții cu antecedente de prelungire QT sau aritmie cardiacă ventriculară (vezi pct. 4.3).

În plus, claritromicina trebuie utilizată cu precauție la următoarele grupe de pacienți :

-
- Pacienți cu boală coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conductibilitate sau bradicardie relevantă clinic.
 - Pacienți care iau concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT, altele decât cele care sunt contraindicate.

Studiile epidemiologice de investigare a riscului de apariție a unor reacții adverse cardiovasculare cu macrolide au arătat rezultate variabile. Unele studii observaționale au identificat un risc rar pe termen scurt de aritmie, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară asociată cu macrolide, inclusiv claritromicină. Luarea în considerare a acestor constatări ar trebui să fie echilibrată cu beneficiile tratamentului la prescrierea claritromicinei.

Pneumonie

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

Infecții ușoare până la moderate ale pielii și țesutului subcutanat

Aceste infecții sunt cauzate cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus* și de *Streptococcus pyogenes*, ambii germeni pot fi rezistenți la macrolide. De aceea, este important să se efectueze teste pentru detectarea sensibilității la antibiotic. În cazul în care antibioticele beta-lactamice nu pot fi utilizate (de exemplu prezența alergiei) în calitate de medicamente de prima linie trebuie utilizate alte antibiotice, de exemplu clindamicina. În prezent, se consideră că macrolidele au un rol în tratamentul doar a 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 penicilinele.

În cazul reacțiilor severe acute de hipersensibilitate, cum sunt reacțiile anafilactice, reacțiile alergice cutanate severe (de exemplu, pustuloză exantematică generalizată acută), sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și DRESS, 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).

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

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine)

Este contraindicată utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3). Trebuie manifestată prudență când se prescrie claritromicina împreună cu alte statine. În cazul pacienților căror li s-a administrat concomitent claritromicină și statine, au existat raportări de rabdomioliză. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor și simptomelor miopatiei. În situațiile în care utilizarea concomitentă a claritromicinei și a statinelor nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze înregistrate 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).

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 INR (International Normalized Ratio) 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.

Se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent claritromicină și anticoagulante orale cu acțiune directă precum dabigatran, rivaroxaban și apixaban, în special la pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.5).

Excipienți

KFromilid granule pentru suspensie orală conțin zaharoză. 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.

Conținutul de zaharoză trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

KFromilid granule pentru suspensie orală conțin, de asemenea, ulei de ricin, care poate provoca disconfort gastric și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte tipuri de interacțiuni

Utilizarea concomitentă a următoarelor medicamente este strict contraindicată

datorită riscului de efecte severe cauzate de interacțiunile medicamentoase

Astemizol, cisapridă, domperidon, pimozidă, 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).

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 2-3 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.

Midazolam pentru administrare orală

Atunci când midazolam se administrează concomitent cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC a midazolamului crește de 7 ori după administrarea orală. Este contraindicată administrarea concomitentă de midazolam pentru administrare orală cu claritromicină (vezi pct. 4.3).

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 (ergotism), 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).

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

Lomitapidă

Administrarea concomitentă de claritromicină și lomitapidă este contraindicată din cauza potențialului de creștere semnificativă a transaminazelor (vezi pct. 4.3).

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii claritromicinei

Medicamentele care sunt inductori ai CYP3A (de exemplu rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, preparatele de sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Acest lucru poate conduce la niveluri sub-terapeutice de claritromicină, respectiv, la o eficacitate redusă. În plus, ar

putea fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale inductorului CYP3A, care ar putea fi majorate ca urmare a inhibării CYP3A de către claritromicină (vezi, de asemenea, informațiile relevante despre produs pentru inhibitorii CYP3A4 administrați). Administrarea concomitentă de rifabutină cu claritromicină determină creșterea nivelurilor serice de rifabutină și scăderea nivelurilor serice de claritromicină, cu un risc crescut de uveită.

Următoarele medicamente sunt cunoscute sau suspectate de a afecta concentrațiile serice de claritromicină; poate fi necesară ajustarea dozei de claritromicină sau se vor lua în considerare tratamentele alternative.

Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Inductori puternici ai sistemului enzimatic al citocromului P450, inclusiv efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină pot accelera metabolismul claritromicinei, reducând, astfel, nivelele plasmatice de claritromicină, cu creșterea concomitentă a celor de 14-OH-claritromicină - un metabolit microbiologic activ. Deoarece activitatea microbiologică a 6-claritromicinei și 14-OH-claritromicinei sunt diferite pentru diferite bacterii, efectul terapeutic scontat ar putea fi afectat în cazul administrării concomitente de claritromicină cu inductori enzimatici.

Etravirina

Expunerea la claritromicină a scăzut la administrarea concomitentă cu etravirina; cu toate acestea, concentrațiile metabolitului activ - 14-OH-claritromicină, au fost crescute. Deoarece 14-OH-claritromicină manifestă o activitate redusă față de *Mycobacterium avium complex* (MAC), activitatea generală împotriva acestui agent patogen poate fi alterată. Prin urmare, pentru eradicarea MAC trebuie luate în considerare tratamente alternative.

Fluconazol

Administrarea concomitentă de fluconazol 200 mg pe zi cu claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi la 21 de voluntari sănătoși a condus la creșterea la starea de echilibru a concentrației minime a claritromicinei (C_{min}) și ariei de sub curba concentrație în funcție de timp (ASC) cu 33% și 18%, respectiv. Concentrațiile la starea de echilibru ale metabolitului activ 14-OH-claritromicină nu au fost afectate în mod semnificativ la administrarea concomitentă cu fluconazol. Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.

Ritonavir

Un studiu farmacocinetic a demonstrat că administrarea concomitentă de ritonavir 200 mg la fiecare 8 ore cu claritromicină 500 mg la fiecare 12 ore a condus la o inhibare marcată a metabolismului claritromicinei. C_{max} a claritromicinei a crescut cu 31%, C_{min} a crescut cu 182% și ASC a crescut cu 77% la administrarea concomitentă cu ritonavir. S-a observat inhibarea aproape completă a formării de 14-OH-claritromicină. Datorita diapazonului terapeutic mare al claritromicinei, nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală trebuie luate în considerare următoarele ajustări de dozare: Pentru pacienții cu 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%. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g/zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir.

Ajustări similare ale dozei ar trebui luate în considerare la pacienții cu funcție renală redusă care administrează ritonavir ca potențator farmacocinetic concomitent cu alți inhibitori de protează HIV, inclusiv atazanavir și saquinavir (vezi secțiunea de mai jos, Interacțiuni medicamentoase bi-direcționale).

Efectul claritromicinei asupra farmacocineticii altor medicamente

Interacțiuni bazate pe CYP3A

Administrarea concomitentă a claritromicinei, cunoscută că inhibă CYP3A și un medicament metabolizat în principal de către CYP3A, poate fi asociată cu creșteri ale concentrațiilor acestui medicament, care crește sau prelungeste atât efectele terapeutice, cât și efectele adverse ale medicamentului administrat concomitent.

Utilizarea claritromicinei este contraindicată la pacienții cărora li se administrează substraturi CYP3A astemizol, cisapridă, domperidonă, pimoziđ și terfenadină din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și de aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi secțiunile 4.3 și 4.4).

Utilizarea claritromicinei este, de asemenea, contraindicată cu alcaloizi de ergot, midazolam oral, inhibitori de HMG CoA reductază metabolizați în principal de CYP3A4 (de exemplu lovastatină și simvastatină), colchicină, ticagrelor și ranolazină (vezi pct. 4.3).

Este necesară precauție în cazul în care claritromicina este administrată concomitent cu alte medicamente despre care se știe că sunt substraturi ale enzimei CYP3A, mai ales dacă substratul CYP3A are o marjă de siguranță îngustă (de exemplu carbamazepină) și / sau substratul este metabolizat extensiv de această enzimă.

Pot fi luate în considerare ajustări ale dozelor și, atunci când este posibil, trebuie monitorizate îndeaproape concentrațiile serice ale medicamentelor metabolizate în principal de CYP3A la pacienții care primesc concomitent claritromicină.

Următoarele medicamente sau clasă de medicamente sunt cunoscute (sau suspectate) ca fiind metabolizate de aceeași izoenzimă CYP3A: alprazolam, anticoagulante orale (de exemplu, warfarină, rivaroxaban, apixaban), medicamente antipsihotice atipice (de exemplu, quetiapină), astemizol, carbamazepină, cilostazol, cisapridă, ciclosporină, disopiramidă, alcaloizii din ergot, ibrutinib, lovastatină, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, pimoziđ, chinidină, rifabutină, sildenafil, simvastatină, tacrolimus, terfenadină, triazolam și vinblastină, dar această listă nu este completă.

Medicamentele care interacționează prin mecanisme similare prin alte izoenzime ale sistemului citocromului P450 sunt fenitoina, teofilina și valproatul.

Anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)

AOAD dabigatran este un substrat pentru transportorul de eflux gp-P. Rivaroxaban și apixaban sunt metabolizate prin CYP3A4 și sunt, de asemenea, substraturi pentru gp-P. Se recomandă precauție atunci când se administrează concomitent claritromicină și acești agenți, în special la pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.4).

Antiaritmice

În perioada după punerea pe piață au existat raportări de torsada vârfurilor la administrarea concomitentă a claritromicinei cu chinidină sau disopiramidă. Se recomandă monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT în timpul administrării concomitente de claritromicină cu aceste medicamente. În timpul tratamentului cu claritromicină trebuie monitorizate nivelurile serice ale chinidinei și disopiramidei.

În perioada după punerea pe piață a fost raportată hipoglicemie la administrarea concomitentă a claritromicinei cu disopiramidă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea glicemiei în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu disopiramidă.

Antidiabetice orale/insulină

Administrarea concomitentă cu unele medicamente hipoglicemiante, cum ar fi nateglinidă și repaglinidă, poate conduce la inhibarea CYP3A enzimei de către claritromicină, care poate conduce la 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 sănătoși adulți. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale omeprazolului au crescut (C_{max} , ASC_{0-24} , și $T_{1/2}$ au crescut cu 30%, 89%, și 34%, respectiv), la administrarea concomitentă de claritromicină. Valoarea medie timp de 24 de ore a pH-ului gastric a fost de 5,2 atunci când omeprazolul a fost administrat în monoterapie și 5,7 când omeprazolul a fost administrat concomitent cu claritromicină.

Sildenafil, tadalafil și vardenafil

Fiecare dintre acești inhibitori ai fosfodiesterazei este metabolizat, cel puțin parțial, de către CYP3A, care poate fi inhibată de către claritromicina administrată concomitent. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil poate determina creșterea expunerii la inhibitorul de fosfodiesterază. Atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu claritromicină, trebuie luată în considerare reducerea dozelor de sildenafil, tadalafil și vardenafil.

Teofilină, carbamazepină

Rezultatele studiilor clinice indică că a existat o creștere modestă ($p \leq 0,05$), însă semnificativă statistic a nivelurilor circulante de teofilină sau carbamazepină, atunci când oricare dintre aceste medicamente au fost administrate concomitent cu claritromicină. Poate fi necesar să fie luată în considerare reducerea dozei.

Tolterodină

Calea principală de metabolizare a tolterodinei este izoforma 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Cu toate acestea, într-un subgrup al populației la care lipsește enzima CYP2D6, calea de metabolizare identificată este prin intermediul CYP3A. În acest subgrup de populație, inhibarea CYP3A determină concentrații plasmatice de tolterodină semnificativ mai mari. La populația de metabolizatori slabi ai CYP2D6 poate fi necesară o scădere a dozei de tolterodină în cazul administrării concomitente a acesteia cu inhibitori ai CYP3A, cum este claritromicina.

Triazolobenzodiazepine (de exemplu alprazolam, midazolam, triazolam)

Atunci când midazolamul a fost administrat concomitent cu claritromicină sub formă de comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC a midazolamului a crescut de 2,7 ori după administrarea intravenoasă a acestuia și de 7 ori după administrarea orală. Administrarea orală concomitentă de midazolam și claritromicină trebuie evitată. Dacă midazolamul pe cale intravenoasă este administrat concomitent cu claritromicina, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a se permite ajustarea dozei.

La administrarea bucofaringiană a midazolamului poate fi exclusă eliminarea presistemică a medicamentului, ceea ce probabil va duce la o interacțiune similară cu cea, care se observă la administrarea intravenoasă a midazolamului, dar nu orală.

Aceleași precauții trebuie să se aplice, de asemenea, altor benzodiazepine care sunt metabolizate de către CYP3A, inclusiv triazolam și alprazolam. Pentru benzodiazepinele a căroră eliminare nu este dependentă de către CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), este puțin probabilă o interacțiune importantă din punct de vedere clinic.

După punerea pe piață au existat raportări de interacțiuni medicamentoase și efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, somnolență și confuzie) în cazul administrării concomitente de claritromicină și triazolam. Se sugerează monitorizarea pacienților în vederea identificării efectelor farmacologice asupra SNC.

Alte tipuri de interacțiuni medicamentoase

Colchicină

Colchicina este un substrat atât pentru CYP3A, cât și pentru transportorul de eflux, P-glicoproteină (P-gp).. Claritromicina și alte macrolide sunt cunoscute drept inhibitori ai CYP3A și P-gp. Când claritromicina și colchicina sunt administrate concomitent, inhibarea P-gp și/sau CYP3A de către claritromicina poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Administrarea concomitentă de colchicină și claritromicina este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Digoxină

Digoxina este considerată a fi un substrat pentru transportorul de eflux, P-glicoproteină (Pgp). Este cunoscut efectul claritromicinei de inhibare a Pgp. Atunci când claritromicina și digoxina sunt administrate concomitent, inhibarea Pgp de către claritromicina poate duce la creșterea expunerii la digoxină. În cadrul supravegherii de după punerea pe piață au fost raportate, de asemenea, concentrații plasmatiche crescute ale digoxinei la pacienții tratați concomitent cu claritromicina și digoxină. Unii pacienți au prezentat semne clinice compatibile cu toxicitatea indusă de digoxină, inclusiv aritmie cu potențial letal. Concentrațiile plasmatiche de digoxină trebuie monitorizate cu atenție în timp ce pacienților li se administrează concomitent digoxină și claritromicina.

Zidovudină

Administrarea orală concomitentă de claritromicina sub formă de comprimate și zidovudină la pacienții adulți infectați cu HIV poate duce la concentrații plasmatiche scăzute de zidovudină la starea de echilibru. Deoarece claritromicina pare să interfereze cu absorbția zidovudinei administrată concomitent pe cale orală, această interacțiune poate fi evitată prin administrarea în prize diferite a dozelor de claritromicina și zidovudină, pentru a se permite un interval de 4 ore între fiecare administrare. Această interacțiune nu apare la copiii și adolescenții infectați cu HIV, cărora li se administrează concomitent claritromicina sub formă de suspensie și zidovudină sau dideoxinozină. Această interacțiune este puțin probabilă atunci când claritromicina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Fenitoină și valproat

Au existat raportări spontane sau publicate cu privire la interacțiunile inhibitorilor CYP3A, inclusiv claritromicina, cu medicamente neconsiderate de a fi metabolizate de către CYP3A (de exemplu, fenitoină și valproat). Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente în cazul administrării concomitente cu claritromicina. A fost raportată creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestora.

Interacțiuni farmacocinetice bidirecționale

Atazanavir

Atât claritromicina, cât și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și există dovezi privind o interacțiune bidirecțională. Administrarea concomitentă de claritromicina (500 mg de două ori pe zi) și atazanavir (400 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de două ori a expunerii la claritromicina și o scădere de 70% a expunerii la 14-OH-claritromicina, cu o creștere cu 28 % a ASC pentru atazanavir.

Din cauza indicelui terapeutic mare al claritromicinei, nu este necesară nici o reducere a dozei la pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu funcție renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 ml/min și 60 ml/min), doza de claritromicina trebuie redusă cu 50%. La pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min, doza de claritromicina trebuie redusă cu 75% prin utilizarea unei formulări de claritromicina adecvate. Dozele de claritromicina mai mari de 1000 mg pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitorii de protează.

Blocanți ai canalelor de calciu

Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent claritromicina și blocanți ai canalelor de calciu metabolizați de către CYP3A4 (de exemplu, verapamil, amlodipină, diltiazem)

din cauza riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice ale claritromicinei și ale blocaților de calciu pot crește ca urmare a interacțiunilor.

Hipotensiunea arterială, bradiaritiile și acidoza lactică au fost observate la pacienții cărora li s-au administrat concomitent claritromicină și verapamil.

Itraconazol

Atât claritromicina, cât și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, ceea ce determină o interacțiune bidirecțională. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice ale itraconazolului, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice de claritromicină. Pacienții cărora li se administrează concomitent itraconazol și claritromicină trebuie să fie monitorizați atent în vederea identificării semnelor și simptomelor legate de efectul farmacologic crescut sau prelungit.

Saquinavir

Atât claritromicina, cât și saquinavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și există dovezi privind o interacțiune bidirecțională. 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 determinat o stare de echilibru a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o concentrație maximă (C_{max}) pentru saquinavir, care au fost cu 177% și 187% comparativ cu cele observate în cazul administrării de saquinavir în monoterapie. Valorile ASC și C_{max} pentru claritromicină au fost cu aproximativ 40% mai mari decât cele observate în cazul utilizării de claritromicină în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când cele două medicamente sunt administrate concomitent pentru o perioadă limitată de timp, în dozele/formulările studiate. Este posibil ca observațiile provenite din studiile de interacțiune medicamentoasă cu forma farmaceutică de capsule gelatinoase moi să nu fie reprezentative pentru efectele observate în cazul utilizării de saquinavir sub formă de capsule. Este posibil ca observațiile provenite din studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate cu saquinavir în monoterapie să nu fie reprezentative pentru efectele observate în cazul tratamentului cu saquinavir/ritonavir. Atunci când saquinavir este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie luate în considerare efectele potențiale ale ritonavirului asupra claritromicinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul sarcinii nu este stabilită. Pe baza rezultatelor variabile obținute în studiile efectuate pe animale și pe baza experienței la oameni, posibilitatea reacțiilor adverse asupra dezvoltării embrionice nu poate fi exclusă. În câteva studii observaționale în cadrul cărora s-a evaluat expunerea la claritromicină în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină s-a raportat un risc crescut de pierdere a sarcinii comparativ cu neutilizarea niciunui antibiotic sau utilizarea altui antibiotic în aceeași perioadă. Studiile epidemiologice disponibile cu privire la riscul de malformații congenitale majore la utilizarea de macrolide (inclusiv claritromicină) în timpul sarcinii prezintă rezultate contradictorii. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea în timpul sarcinii, fără evaluarea atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

Alăptarea

Claritromicina este excretată în laptele matern uman în cantități mici. Se estimează că un sugar alăptat exclusiv cu lapte matern ar primi circa 1,7% din doza de claritromicină ajustată în funcție de greutatea mamei. Siguranța utilizării claritromicinei în timpul alăptării este stabilită.

Fertilitate

Studiile privind fertilitatea la șobolani, nu au evidențiat nici o dovadă a efectelor nocive (vezi pct. 5.3).

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

Nu există date privind efectul claritromicinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Potențialul de amețeli, vertij, confuzie și dezorientare, care pot să apară la administrarea medicamentului, ar trebui să fie luat în considerare înainte ca pacienții să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse foarte frecvente și frecvente asociate tratamentului cu claritromicină, atât la populația adultă, cât și la copii și adolescenți, sunt durerea abdominală, diareea, greața, vărsăturile și disgeuzia. Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare ca intensitate și sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al antibioticelor macrolide (vezi pct. b al pct. 4.8).

Nu a existat nici o diferență semnificativă privind incidența acestor reacții adverse gastrointestinale în timpul studiilor clinice între grupurile de pacienți cu sau fără infecții micobacteriene preexistente.

b. Tabelul de sinteză a reacțiilor adverse

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice și din experiența de după punerea pe piață cu claritromicină sub formă de comprimate cu eliberare imediată, granule pentru suspensie orală, comprimate cu eliberare prelungită.

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil asociate claritromicinei sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/10.000$)

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 frecvenței și gravității, atunci când aceasta din urmă a putut fi evaluată.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză, infecție, infecție vaginală	Colită pseudomembranoasă, erizipel
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Leucopenie, n trombocitoză, trombocitemie,	Agranulocitoză, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	Reacții anafilactice, edem angioneurotic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Anorexie, apetit scăzut	
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Anxietate, hiperexcitabilitate.	psihoze, confuzie mentală , depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, vise anormale, manie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Disgeuzie, cefalee,	Amețeli, somnolență, tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezii

<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Vertij, hipoacuzie, tinitus	Surditate
<i>Tulburări cardiace</i>		prelungirea intervalului QT , palpitații	torsada vârfurilor ³ , tahicardie ventriculară ¹ , fibrilație ventriculară
<i>Tulburări vasculare</i>			Hemoragii ⁴
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree ⁵ , vărsături, dispepsie, greață, durere abdominală	gastrită, , stomatită, glosită, constipație, xerostomie, eructație, meteorism. flatulență	Pancreatită acută, modificarea culorii limbii și a dinților
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Insuficiență hepatică ⁶ , icter hepatocelular
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză	Prurit, urticarie, erupții maculo-papulare	Reacții adverse cutanate severe (SCAR) (de exemplu, pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)), Sindrom Stevens-Johnson ¹ , necroliză epidermală toxică ¹ , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee ,
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Spasme musculare,	Rabdomioliză ^{**7} , miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Insuficiență renală, nefrită interstițială, cromaturie.
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		febră, astenie,	
<i>Investigații diagnostice</i>	teste funcționale hepatice anormale	Interval QT prelungit pe elctrocardiogramă ³ creșterea nivelului alanin aminotransferazei, creșterea nivelului aspartat	Creșterea International normalised ratio ⁴ , prelungirea timpului protrombinic, modificarea culorii urinei

		aminotransferazei.	
--	--	--------------------	--

**Frecvența nu este cunoscută, deoarece aceste reacții au fost raportate spontan după punerea pe piață a medicamentului. Nu întotdeauna este posibilă estimarea certă a frecvenței acestora sau corelația cu administrarea medicamentului. Experiența totală de administrare a claritromicinei constituie mai mult de 1 miliard pacient-zile.*

*** Conform unor rapoarte privind dezvoltarea rabdomiolizei, claritromicina a fost administrată concomitent cu alte medicamente, despre care se cunoaște, că ele se asociază cu rabdomioliză (precum statine, fibrati, colchicină sau alopurinol).*

1,3,5,6 vezi pct. a)

2,4,7 vezi pct. c)

c) Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

După punerea pe piață au existat raportări de interacțiuni medicamentoase și efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, somnolență și confuzie) în cazul administrării concomitente de claritromicină și triazolam. Se sugerează monitorizarea pacienților în vederea identificării efectelor farmacologice asupra SNC (vezi pct. 4.5)

Au existat raportări de cazuri rare în care comprimatele de claritromicină au fost regăsite în scaun, multe dintre aceste cazuri apărând la pacienți cu tulburări gastrointestinale anatomice (inclusiv ileostomă sau colostomă) sau funcționale, cu timp scurt de tranzit gastrointestinal. În mai multe raportări, reziduurile de comprimate au apărut în contextul diareei. Se recomandă ca pacienților care prezintă reziduuri de comprimate în scaun și la care nu există nici o îmbunătățire a stării de sănătate să li se administreze claritromicină sub o altă formă farmaceutică (de exemplu, suspensie) sau un alt antibiotic.

d) Copii

Studiile clinice au fost efectuate utilizând claritromicină sub formă de suspensie pentru uz pediatric la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, la copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să se administreze claritromicină sub formă de suspensie pentru uz pediatric. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt anticipate să fie similare ca la adulți.

e) Pacienți imunodeprimați

La pacienții cu SIDA și la alți pacienți imunodeprimați cărora li s-au administrat doze mari de claritromicină pe perioade lungi de timp pentru tratamentul infecțiilor micobacteriene, deseori a fost dificilă diferențierea între evenimentele adverse posibil asociate cu administrarea de claritromicină și semnele de bază ale infecției cu HIV sau ale afecțiunii intercurrente.

La pacienții adulți cărora li s-au administrat doze zilnice totale de 1000 mg și 2000 mg claritromicină, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: greață, vărsături, disgeuzie, durere abdominală, diaree, erupții cutanate tranzitorii, flatulență, cefalee, constipație, tulburări ale auzului, creștere a valorilor serice ale transaminazei glutamice oxalacetice (TGO) și transaminazei glutamil piruvate (TGP).. Reacțiile adverse suplimentare cu frecvență redusă au inclus dispnee, insomnie și xerostomie. Incidența a fost comparabilă la pacienții cărora li s-au administrat doze de 1000 mg și 2000 mg dar, în general, au apărut de 3 până la 4 ori mai frecvent la pacienții cărora li s-au administrat doze zilnice totale de claritromicină de 4000 mg.

La acești pacienți imunodeprimați, evaluarea valorilor de laborator a fost efectuată prin analiza acestora în afara valorilor anormale grave (limita extremă maximă sau minimă) pentru testul specificat. Pe baza acestor criterii, aproximativ 2% până la 3% dintre pacienții cărora li s-au administrat doze zilnice de claritromicină de 1000 mg sau 2000 mg au prezentat valori serice anormal de mari ale ALT și AST și număr de leucocite și trombocite anormal de scăzut. Un procent mai mic de pacienți din aceste două grupuri de tratament au prezentat de asemenea valori crescute ale uremiei. La pacienții tratați cu doze zilnice de 4000 mg a fost observată o incidență ușor mai

mare a acestor valori anormale, pentru toți parametrii, cu excepția leucocitelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Raportările indică faptul că se anticipează ca administrarea orală a unor cantități mari de claritromicină să producă simptome gastrointestinale. Un pacient cu tulburare bipolară în antecedente care a ingerat 8 grame de claritromicină a prezentat alterare a stării mintale, comportament paranoid, hipokaliemie și hipoxemie.

Reacțiile adverse care asociază supradozajul trebuie tratate prin eliminarea promptă a medicamentului neabsorbit din organism și măsuri suportive. Ca și în cazul altor macrolide, concentrațiile plasmatice de claritromicină nu se anticipează de a fi afectate în mod apreciabil de hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic; macrolide, lincosamide și streptogramine; macrolide, codul ATC: J01FA09

Mecanism de acțiune

Claritromicina este un macrolid, derivat semisintetic al eritromicinei. Macrolidele se leagă de situsul P al subunității ribozomale 50S și inhibă sinteza de proteine. Rezultă inhibarea activității normale a celulei bacteriene. Datorită structurii foarte variate a ribozomilor celulelor umane, macrolidele nu se leagă de acești ribozomi, ceea ce poate constitui explicația toxicității reduse a macrolidelor la om. Cloramfenicolul și lincosamidele se află în competiție cu macrolidele pentru legarea la situsul P în anumite bacterii, ceea ce determină apariția efectelor antagonice.

Pe lângă claritromicină, metabolitul său, 14-hidroxiclaritromicina, prezintă eficacitate clinică. Acesta este de două ori mai eficient împotriva *Haemophilus influenzae* decât claritromicina.

Acțiunea primară a macrolidelor este bacteriostatică. Activitatea depinde de concentrație, numărul de bacterii și faza în care se află acestea în momentul tratamentului. Claritromicina, ca și alte macrolide, este și bactericidă, în special asupra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. Se consideră că indicatorul principal al eficacității macrolidelor este timpul în care concentrația antibioticului se menține peste CMI (concentrația minimă inhibitorie).

Eficacitate antibacteriană

Claritromicina are acțiune bacteriostatică și bactericidă pe numeroase bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ cu importanță clinică, cum sunt bacterii aerobe, anaerobe sau facultativ anaerobe, alte bacterii (micoplasme, ureaplasme, chlamidii, legionele) și micobacterii atipice.

Tabelul 1 Bacterii sensibile la claritromicină

Bacterii aerobe Gram-pozitiv	Bacterii aerobe Gram-negativ	Bacterii anaerobe
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacterii Gram-pozitiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la metilicilină	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.

<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	Bacterii Gram-negativ
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Alte microorganisme		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	

Pentru determinarea sensibilității bacteriene la claritromicină se utilizează un procedeu standardizat (NCCLS), bazat pe metoda diluției. O bacterie este sensibilă la claritromicină dacă CMI este ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ și rezistentă dacă CMI este ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$. În cazul streptococilor, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, limita pentru sensibilitate este CMI $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, iar limita pentru rezistență este CMI $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* este sensibil la CMI ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ și rezistent la CMI ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$. În 2004, Sistemul European de Supraveghere a Rezistenței Microbiene (EARSS), la care participă 28 țări, a publicat date asupra rezistenței tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* în perioada 1999-2002.

Rezistența totală la penicilină a pneumococilor era de 10%, la eritromicină de 17%, iar la penicilină și eritromicină de 6%. Rezistența la penicilină și eritromicină a fost de peste 25% în țările Europei de Sud, în special în Spania și Franța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Claritromicina este acido-rezistentă. Biodisponibilitatea pentru doza orală este de aproximativ 55%. Alimentele încetinesc absorbția, dar nu afectează substanțial biodisponibilitatea claritromicinei. Aproximativ 20% din claritromicină este rapid metabolizată în 14-hidroxiclaritromicină, care prezintă un efect biologic similar claritromicinei. La voluntarii sănătoși, concentrațiile plasmatice sunt dependente de dozele orale. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în mai puțin de 3 ore. După o doză unică orală de 250 mg claritromicină, concentrațiile medii sunt de 0,62 – 0,84 $\mu\text{g/ml}$; după o doză unică orală de 500 mg claritromicină, concentrațiile ating 1,77 – 1,89 $\mu\text{g/ml}$. Concentrațiile corespunzătoare pentru metabolitul 14-hidroxi sunt de 0,4 – 0,7 $\mu\text{g/ml}$ după doza orală de 250 mg, și de 0,67 – 0,8 $\mu\text{g/ml}$ după doza de 500 mg. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) sunt de 4 $\mu\text{g/ml} \times \text{oră}$ după doza orală de 250 mg și de 11 $\mu\text{g/ml} \times \text{oră}$ după doza de 500 mg.

Concentrațiile constante se ating după cinci doze de 250 mg claritromicină, de 2 ori pe zi; concentrația maximă de claritromicină este de 1 $\mu\text{g/ml}$, iar de 14-hidroxiclaritromicină, de 0,6 $\mu\text{g/ml}$.

La copiii care primesc forma de suspensie orală, de exemplu 7,5 mg/kg la interval de 12 ore, concentrații maxime constante sunt de 3 - 7 $\mu\text{g/ml}$, iar pentru 14-hidroxiclaritromicină de 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Macrolidele prezintă un grad scăzut de ionizare și sunt liposolubile, ceea ce le asigură o penetrare bună în fluidele și țesuturile organismului. În general, concentrațiile de claritromicină atinse în țesuturi sunt de 10 ori mai mari decât cele plasmatice. Concentrații mari se regăsesc în plămâni (8,8 mg/kg), amigdale (1,6 mg/kg), mucoasa nazală, piele, salivă, celulele alveolare, spută și urechea medie. La voluntarii sănătoși, după administrarea unei singure doze de 250 mg sau 500 mg

claritromicină, volumul aparent de distribuție este de 226 - 266 l sau 2,5 l/kg. Volumul de distribuție al 14-hidroxiclaritromicinei este de 304 – 309 l. Legarea claritromicinei de proteinele plasmatică este scăzută și reversibilă.

Biotransformare și eliminare

Claritromicina se metabolizează în ficat. S-au evidențiat cel puțin 7 metaboliți. Cel mai important este 14-hidroxiclaritromicina. Claritromicina se excretă în urină sub formă de metaboliți sau nemodificată și în proporție mai mică în materiile fecale (4%). Aproximativ 20% din doza de 250 mg și 30% din cea de 500 mg se elimină nemodificată prin urină. 10 - 15% din doză se excretă prin urină sub formă de 14-hidroxiclaritromicină.

După doza de 250 mg la 12 ore, timpul de înjumătățire plasmatică a claritromicinei este de 3 – 4 ore, iar după doza de 500 mg la 12 ore, de 5 - 7 ore.

Influența vârstei și patologiei asupra farmacocineticii

Copii și sugari: conform studiilor, farmacocinetica claritromicinei la copii, în doză de 7,5 mg/kg, de 2 ori pe zi, este similară adulților.

Pacienți vârstnici: rezultatele arată că nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, cu excepția cazurilor de insuficiență renală severă.

Influența afecțiunilor asupra farmacocineticii: după administrarea a 200 mg de claritromicină la pacienții cu insuficiență renală severă, cresc concentrația plasmatică maximă și ASC și scade eliminarea claritromicinei, comparativ cu voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu voluntarii sănătoși, eliminarea totală a claritromicinei a scăzut de la 26,5% la 3,3%. La pacienții cu insuficiență renală severă aceste rezultate indică necesitatea de a scădea doza sau de a mări intervalul dintre administrări.

Concentrațiile claritromicinei la starea de echilibru nu diferă la pacienții cu insuficiență hepatică comparativ cu voluntarii sănătoși, în timp ce concentrațiile metabolitului 14-hidroxiclaritromicină sunt mai mici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele în studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinic. Studiile de toxicitate acută efectuate la animalele de laborator au indicat o toxicitate mică a claritromicinei. Valorile DL₅₀ au fost de la 1,5 la peste 5 g/kg după administrare orală, respectiv de la 0,7 la peste 5,0 g/kg după administrare parenterală.

Administrarea repetată a unor doze foarte mari a evidențiat efecte toxice asupra ficatului, rinichiului și tractului gastrointestinal. După sistarea medicamentului, valorile modificate ale testelor funcției hepatice au revenit la normal.

Fertilitatea, reproducerea și teratogenitatea

Studiile efectuate la șobolani la doze orale de până la 500 mg / kg / zi (cea mai mare doză asociată cu toxicitate renală evidentă) nu au demonstrat dovezi privind efectele adverse legate de claritromicină asupra fertilității masculine. Această doză corespunde cu o doză echivalentă umană (HED) de aproximativ 5 ori mai mare decât doza maximă recomandată umană (DMRU) pe bază de mg / m² pentru o persoană de 60 de kg.

Studiile privind fertilitatea și reproducerea la șobolani femele au arătat că o doză zilnică de 150 mg / kg / zi (cea mai mare doză testată) nu a provocat efecte adverse asupra ciclului estral, fertilității, nașterii și numărului și viabilității descendenților.

Studiile de teratogenitate orală la șobolani (Wistar și Sprague-Dawley), iepuri (alb de Noua Zeelandă) și maimuțele cinomolge nu au reușit să demonstreze nici o teratogenitate de la claritromicină la cele mai mari doze testate până la 1,5, 2,4 și 1,5 ori DMRU pe o bază de mg / m² la speciile respective.

Cu toate acestea, un studiu similar la șobolani Sprague-Dawley a indicat o incidență scăzută (6%) a anomaliilor cardiovasculare care păreau a fi datorate expresiei spontane a modificărilor genetice.

Două studii la șoareci au evidențiat o incidență variabilă (3-30%) a fisurii palatului la ~ 5 ori mai mare decât DMRU pe o bază de mg / m² pentru un individ de 60 kg. Pierderea embrionară a fost observată la maimuțe, dar numai la niveluri de doză care au fost în mod clar toxice pentru mame

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Carbomer
Povidonă (E1201)
Ftalat de hipromeloză
Talc (E553b)
Ulei de ricin virgin
Gumă xantan (E415)
Aromă de banane (zaharoză)

Acid citric (E330)
Sorbit de potasiu (E202)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Dioxid de titan (E 171)
Zaharoză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

Perioada de valabilitate după reconstituirea suspensiei orale

Suspensia reconstituită se poate păstra maximum 14 zile la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă de culoare gălbui brună clasa hidrolitică III conform Ph Eur.), cu capac de PE, seringă orală cu cilindru de PE, capac de PE și piston de PS (gradată de la 1 ml la 5 ml în trepte de 0,2 și 1,25 ml): 25 g de granule pentru reconstituirea a 60 ml suspensie orală a 125 mg / 5 ml, în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27743

9. DATA AUTORIZĂRII

06.05.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>