

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fromilid 250 250 mg comprimate filmate

Fromilid 500 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 250 mg sau 500 mg claritromicină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimatele de 250mg și 500mg sunt de culoare galben-brun deschis ovale, biconvexe, acoperite cu film.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții ale tractului respirator superior (tonsilofaringită, otită medie, sinuzită acută), infecții ale tractului respirator inferior (bronșită acută bacteriană, exacerbare acută a bronșitei cronice, pneumonie comunitară și pneumonie atipică), infecții ale pielii și țesutului subcutanat, infecții micobacteriene (*Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*) și prevenirea diseminării acestor infecții la pacienții cu SIDA și eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer duodenal sau gastric (întotdeauna în asociere cu alte medicamente).

Fromilid 250, Fromilid 500 comprimate este indicat la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele nu trebuie zdrobite. Acestea trebuie înghițite întregi, cu lichid.

Posology

Adulți și adolescenți peste 12 ani: doza uzuală este de 250 mg claritromicină, administrată la intervale de 12 ore. Pentru tratamentul sinuzitei, al infecțiilor severe și în cazul în care agentul patogen este *Haemophilus influenzae*, se administrează câte 500 mg claritromicină la intervale de 12 ore.

Pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, se recomandă 250 mg - 500 mg claritromicină de 2 ori pe zi, de regulă, timp de 7 zile, împreună cu alte medicamente.

Pentru tratamentul și prevenirea infecției complexe Mycobacterium avium diseminate, se administrează 500 mg la fiecare 12 ore. Dozele pot fi crescute. Doza zilnică maximă este de 2 g. Tratamentul infecției complexe *Mycobacterium avium* este de lungă durată.

Durata obișnuită a tratamentului este de 6 până la 14 zile.

Pacienți pediatrici

Au fost efectuate studii clinice cu utilizarea claritromicinei sub formă de suspensie orală pediatrică la pacienți cu vârsta 6 luni – 12 ani. Respectiv, copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să administreze claritromicina sub forma de granule pentru suspensie orală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În caz de insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dacă funcția renală este normală, nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală La pacienții cu insuficiență renală cu clearance-ul al creatininei mai mic de 30 ml / min, doza de claritromicină trebuie redusă cu o jumătate, adică 250 mg o dată pe zi sau 250 mg de două ori pe zi la infecții mai severe. Tratamentul nu trebuie continuat după 14 zile la acești pacienți. Deoarece tableta cu eliberare prelungită nu poate fi divizată, doza nu poate fi redusă de la 500 mg zilnic și această formă farmaceutică nu trebuie utilizată în această populație de pacienți (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

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

Administrarea concomitentă de claritromicină și ergotamină sau dihidroergotamină este contraindicată, deoarece aceasta poate duce la toxicitatea ergotului

Deoarece doza nu poate fi redusă de la 500 mg pe zi, comprimatele cu eliberare prelungită sunt contraindicate la pacienții cu un clearance mai mic de 30 ml / min. Toate celelalte formulări pot fi utilizate la acest grup de pacienți.

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

Administrarea concomitentă de claritromicină și oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, domperidonă, pimoizidă, 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).

Claritromicina nu trebuie administrată pacienților cu antecedente de prelungire a intervalului QT (prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită, documentată) sau aritmie cardiacă ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă cu ticagrelor sau ranolazină este contraindicată.

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

Claritromicina nu trebuie utilizată 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).

Ca și în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții care iau colchicină.

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu tulburări electrolitice (hipokaliemie sau hipomagnezemie, din cauza riscului de prelungire a intervalului QT).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea oricărei terapii antimicrobiene, cum ar fi claritromicina, pentru tratarea infecției cu *H. pylori* poate fi selectată pentru organismele rezistente la medicamente.

Medicul nu trebuie să prescrie claritromicina la femeile gravide decât după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu, în special în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

Claritromicina este excretată în principal pe cale hepatică. Prin urmare, este necesară prudență la administrarea antibioticului la pacienții cu insuficiență hepatică. De asemenea, se recomandă prudență la administrarea claritromicinei la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. (vezi pct. 4.2)

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

Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Unii pacienți pot avea maladii hepatice pre-existente sau pot administra alte medicamente hepatotoxice. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să contacteze medicul dacă apar semne și simptome de afectare hepatică, cum ar fi anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau sensibilitate abdominală.

Colita pseudomembranoasă a fost raportată cu referire la aproape toate medicamentele antibacteriene, inclusiv macrolide, și poate varia ca severitate de la forme ușoare până la cele care pun viața în pericol. Diaree asociată cu *Clostridium difficile* (CDAD) a fost raportată în cazul utilizării aproape a tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv claritromicină, și poate varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită fatală. Tratamentul cu agenți antibacterieni alterează flora normală a colonului, ceea ce poate duce la dezvoltarea excesivă a *C. difficile*. CDAD trebuie luată în considerare la toți pacienții care prezintă diaree în urma utilizării de antibiotice. Este necesară colectarea atentă a anamnezei medicale, deoarece apariția CDAD a fost raportată la peste două luni de la administrarea de agenți antibacterieni. De aceea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu claritromicină, indiferent de indicație.

Trebuie efectuate teste microbiologice și inițiat tratamentul adecvat. Trebuie evitate medicamentele care inhibă peristaltismul intestinal.

După punerea pe piață au existat rapoarte de toxicitate a colchicinei la utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină, în special la vârstnici, unele dintre care au avut loc la pacienții cu insuficiență renală. La unii dintre acești pacienți au fost raportate decese (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de claritromicină și triazolobenzodiazepine, inclusiv triazolam, midazolam (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de claritromicină cu alte medicamente ototoxice, în special cu aminoglicozide. În timpul și după tratament se recomandă monitorizarea funcției vestibulare și auditive.

Evenimente cardiovasculare

A fost observată prelungirea a intervalului QT, reflectând efectele asupra repolarizării cardiace care prezintă un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei de vârfuri, la pacienții tratați cu macrolide, inclusiv claritromicină (vezi pct. 4.8). Datorită riscului crescut

de prelungire a intervalului QT și de aritmii ventriculare (inclusiv torsada de vârfuri), utilizarea claritromicinei este contraindicată: la pacienții care iau oricare dintre astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină; la pacienții cu hipokaliemie; și la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau aritmie cardiacă ventriculară (vezi pct. 4.3). În plus, claritromicina trebuie utilizată cu precauție în următoarele cazuri:

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

Studiile epidemiologice care investighează riscul apariției 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: Ținând cont de rezistența în curs de dezvoltare a *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, este important să se efectueze teste de sensibilitate atunci când se prescrie claritromicina pentru tratamentul pneumoniei comunitare. În cazul pneumoniei nosocomiale, claritromicina trebuie utilizată în asociere cu antibiotice suplimentare adecvate.

Afecțiuni cutanate și ale țesuturilor moi de severitate ușoară până la severitate moderată:

Aceste infecții sunt cel mai des cauzate de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, ambele dintre care pot fi rezistente la macrolide. De aceea, este important să se efectueze testarea sensibilității. În cazul în care nu pot fi utilizate antibiotice beta-lactamice (de exemplu, în caz de alergie), ca medicamente de primă alegere pot fi folosite alte antibiotice, cum ar fi clindamicina. În prezent macrolidele sunt considerate de a avea un rol în tratamentul unor infecții ale pielii și țesuturilor moi, cum ar fi cele cauzate de *Corynebacterium minutissimum*, acnee vulgaris și erizipel sau în situațiile în care nu pot fi utilizate penicilinele.

În cazul reacțiilor severe de hipersensibilitate acută, cum sunt anafilaxia, reacțiile adverse cutanate severe (SCAR) (de exemplu, pustuloza exantematoasă generalizată acută (AGEP), sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică și erupția medicamentoasă cutanată cu eozinofilie și simptome sistemice DRES)), tratamentul cu claritromicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat urgent un tratament adecvat.

Claritromicina trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care induc enzima CYP3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine): Utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3). Este necesară prudență la administrarea concomitentă a claritromicinei cu alte statine. La pacienții care administrează claritromicină concomitent cu statine a fost raportată rabdomioliză. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miopatie.

În situațiile în care administrarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, este recomandată utilizarea dozei minime eficiente de statină. Utilizarea unei statine care nu depinde de metabolismul CYP3A (de exemplu, fluvastatină) poate fi luată în considerare.

Antidiabetice orale/insulină: Utilizarea concomitentă de claritromicină cu antidiabetice orale (cum ar fi derivați de sulfoniluree) și/sau insulina poate duce la hipoglicemie semnificativă. Se recomandă monitorizarea atentă a glucozei (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante orale: Există un risc de hemoragie gravă și creșteri semnificative ale International Normalized Ratio (INR) și a timpului de protrombină când claritromicină este administrată concomitent cu warfarină (vezi pct. 4.5). INR și timpul protrombinic trebuie monitorizate frecvent pe durata tratamentului concomitent cu claritromicină și anticoagulante orale.

Se recomandă prudență atunci când claritromicina este administrată concomitent cu anticoagulante orale cu acțiune directă precum dabigatran, rivaroxaban și apixaban, în special la pacienții cu risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.5).

Ca și în cazul altor antibiotice, utilizarea îndelungată poate conduce la colonizarea cu un număr crescut de bacterii rezistente și ciuperci. Dacă apar suprainfecții, trebuie instituită terapie adecvată.

De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită posibilității rezistenței încrucișate între claritromicină și alte medicamente macrolide, de asemenea, lincomicină și clindamicină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea următoarelor medicamente este strict contraindicată, datorită potențialului de reacții de interacțiune severe:

Astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă, și terfenadină

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

Macrolidele au fost raportate că modifică metabolismul terfenadinei, ducând la niveluri crescute de terfenadină, care au fost ocazional asociate cu aritmii cardiace, cum ar fi prelungirea intervalului QT, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3). Într-un studiu pe 14 voluntari sănătoși administrarea concomitentă a claritromicinei cu terfenadină a condus la o creștere de 2-3 ori a nivelului seric al metabolitului acid al terfenadinei și prelungirea intervalului QT, care nu a condus la niciun efect detectabil clinic. Efecte similare au fost observate la administrarea concomitentă de astemizol și alte macrolide.

Ergotamină/dihidroergotamină

Rapoartele din perioada de după punerea pe piață demonstrează că administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu toxicitate acută a derivaților de ergot, caracterizată prin vasospasm, ischemie a extremităților și a altor țesuturi, inclusiv sistemul nervos central. Administrarea concomitentă de claritromicină cu aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Midazolam oral

Când midazolam a fost administrat concomitent cu comprimate de claritromicină (500 mg de două ori pe zi), ASC a midazolamului a crescut de 7 ori după administrarea orală de midazolam. Administrarea concomitentă de midazolam oral și claritromicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine)

Utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3), deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv de CYP3A4, iar tratamentul

concomitent cu claritromicină crește concentrația plasmatică, crescând riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Apariția rabdomiolizei a fost raportată la pacienții tratați concomitent cu claritromicina și aceste statine. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată în timpul tratamentului.

Este necesară prudență la administrarea concomitentă a claritromicinei cu statine. Dacă administrarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea dozei minime autorizate de statine. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine, care nu depinde de metabolismul CYP3A (fluvastatină). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miopatie.

Lomitapide

Concomitant administration of clarithromycin with lomitapide is contraindicated due the potential for markedly increased transaminases (see section 4.3).

Efectele altor medicamente asupra 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 inhibitorul CYP3A4 administrat). 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. Datorită 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-direționale*).

Efectul claritromicinei asupra 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 ar putea crește sau prelungi 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, pimoizidă și terfenadină din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsade de vîrfuri (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 un diapazon de siguranță îngust (de exemplu carbamazepină) și / sau substratul este metabolizat extensiv de această enzimă. Pot fi luate în considerare ajustările dozei și, dacă este posibil, concentrațiile serice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții care primesc concomitent claritromicină. Medicamentele sau clasele de medicamente despre care se știe sau se suspectează că sunt metabolizate de același izozim CYP3A includ (dar această listă nu este cuprinzătoare) alprazolam, carbamazepină, cilostazol, ciclosporină, disopiramidă, ibrutinib, metilprednisolonă, midazolam (intravenos), omeprazol, anticoagulante orale de exemplu

warfarină, rivaroxaban, apixaban), antipsihotice atipice (de exemplu quetiapină), chinidină, rifabutină, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam și vinblastină.

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 P-gp. Rivaroxaban și apixaban sunt metabolizate prin CYP3A4 și sunt, de asemenea, substraturi pentru P-gp. Se recomandă prudență atunci când claritromicina este administrată concomitent cu acești agenți, în special pacienților cu risc crescut de hemoragie (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 conduce, probabil, la 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. 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 interacțiuni medicamentoase

Aminoglicozide

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a claritromicinei cu alte medicamente ototoxice, în special cu aminoglicozide (vezi pct. 4.4).

Colchicină

Colchicina este un substrat atât pentru CYP3A, cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina P (gpP). Claritromicina și alte macrolide sunt cunoscute drept inhibitori ai CYP3A și gpP. Când claritromicină și colchicină sunt administrate concomitent, inhibarea gpP și/sau CYP3A de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome clinice de toxicitate a colchicinei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Digoxină

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

Zidovudină

Administrarea orală concomitentă de claritromicină sub formă de comprimate și zidovudină la pacienții adulți infectați cu HIV poate duce la concentrații plasmatice 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 claritromicină 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 claritromicină 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 claritromicină, cu medicamente despre care nu se credea că sunt metabolizate de către CYP3A (de exemplu, fenitoină și valproat). Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente în cazul administrării concomitente cu claritromicină. A fost raportată creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.

Interacțiuni medicamentoase bidirecționale

Atazanavir

Atât claritromicina, cât și atazanavirul 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 atazanavir (400 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de două ori a expunerii la claritromicină și o scădere de 70% a expunerii la 14-OH-claritromicină, 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 claritromicină trebuie redusă cu 50%. La pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min, doza de claritromicină trebuie redusă cu 75% prin utilizarea unei formulări de claritromicină adecvate. Dozele de claritromicină mai mari de 1000 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitorii de protează.

Blocanți ai canalelor de calciu

Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină 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 blocanților 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 supravegheați îndeaproape 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 dus la valori ale ASC și C_{max} pentru saquinavir la starea de echilibru mai mari 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 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind efectele nocive ale claritromicinei în timpul sarcinii la om. Pe baza rezultatelor variabile obținute din studii efectuate la animale și experiență la oameni, nu poate fi exclusă posibilitatea efectelor adverse asupra dezvoltării embriofetale. Unele studii observaționale care evaluează expunerea la claritromicină în primul și al doilea trimestru au raportat un risc crescut de avort spontan comparativ cu absența antibioticelor sau a altor utilizări de antibiotice în aceeași perioadă. Studiile epidemiologice disponibile privind riscul apariției malformațiilor congenitale majore cu utilizarea macrolidelor, inclusiv a claritromicinei în timpul sarcinii, oferă rezultate contradictorii.

De aceea, utilizarea în timpul sarcinii nu este recomandată fără a se cântări cu atenție beneficiile contra riscului.

Perioada de alăptare

Nu a fost stabilită siguranța utilizării claritromicinei în perioada de alăptare. Claritromicina se excretă în laptele matern.

În timpul tratamentului cu claritromicină trebuie întreruptă alăptarea.

Fertilitate

La șobolan, studiile privind fertilitatea nu au evidențiat nicio dovadă a efectelor nocive (vezi pct. 5.3).

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

În general, medicamentul nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau 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 (1/10),
- frecvente (1/100 și < 1/10),
- mai puțin frecvente (1/1000 și < 1/100)
- rare ($\geq 1/10,000$ to < 1/1,000),
- foarte rare (<1 / 10.000);
- cu frecvență necunoscută (reacțiile adverse provenite din experiența după punerea pe piață; frecvența 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>		Candidoza, gastroenterită ¹ , infecții ² , infecție vaginală	Colită pseudomembranoasă, erizipel
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Leucopenie, neutropenie ³ , trombocitemie ² , eozinofilie ³	Agranulocitoză, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică, angioedem
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Anorexie, apetit scăzut	Hipoglicemie ⁵
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Anxietate, nervozitate ² ,	Tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, vise anormale
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Disgeuzie, cefalee,	Amețeli, somnolență ⁵ , tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezii
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Vertij, hipoacuzie, tinitus	Surditate

<i>Tulburări cardiace</i>		QT prelungit pe ECG ⁶ , palpitații	torsada vârfurilor ⁷ , tahicardie ventriculară fibrilație ventriculară ⁷
<i>Tulburări vasculare</i>			Hemoragii ⁸
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Epistaxis ¹	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree ⁸ , vărsături, dispepsie, greață, durere abdominală	Boala de reflux gastroesofagian ¹ , gastrită, proctalgie ¹ , stomatită, glosită, distensie abdominală ³ , constipații, xerostomie, eructație, flatulență,	Pancreatită acută, modificarea culorii limbii și a dinților
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Valori anormale ale testelor funcționale hepatice	Colestază ³ , hepatită ³ , creșterea valorilor AST, ALT, gama-glutamyltransferazei ³	Insuficiență hepatică ⁹ , icter hepatocelular
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză	Prurit, urticarie, erupții maculopapulare ²	Reacții adverse cutanate severe (SCAR) (de exemplu, pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP)), Sindrom Stevens-Johnson ⁴ , necroză epidermală toxică ⁴ , erupții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Spasme musculare ² , mialgie ¹	Rabdomioliză ^{1,10} , miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Insuficiență renală, nefrită interstitală

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Stare generală de rău ³ , pirexie ² , astenie, dureri toracice ³ , transpirații ³ , fatigabilitate ³	
<i>Investigații diagnostice</i>		Creșterea fosfatazei alcaline ³ , creșterea lactatdehidrogenazei ³	Creșterea International normalised ratio ⁷ , prelungirea timpului protrombinic ⁷ ,
			modificarea culorii urinei

¹ RAM raportate numai pentru formularea comprimate cu eliberare prelungită

² RAM raportate numai pentru formularea granule pentru suspensie orală

³ RAM raportate numai pentru formularea comprimate cu eliberare imediată

^{4, 6, 8, 9} vezi pct. a)

^{5, 7, 10}

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 cu eliberare prelungită 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.

Grupe speciale de pacienți: Reacții adverse la pacienții imunodeprimați (vezi pct. e)

d) Copii și adolescenți

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.

Nu există date suficiente pentru a recomanda un regim de dozaj pentru utilizarea formulării claritromicinei IV la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt anticipate să fie similare ca la adulți.

e) Alte grupe speciale de pacienți

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 alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST).

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.

În caz de supradozaj pot să apară vărsături, dureri abdominale, cefalee și confuzie. Se recomandă efectuarea lavajului gastric și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase pentru uz sistemic, macrolide și lincosamide, macrolide. Cod ATC: J01FA09.

Mecanismul de acțiune

Claritromicina este un derivat macrolidic semisintetic al eritromicinei. Macrolidele se leagă la situsul P al subunității ribozomale 50S și inhibă sinteza proteinelor. Acest lucru duce la întreruperea funcționării normale a celulei bacteriene. Datorită unei structuri foarte variate de ribozomi ai celulelor umane, se împiedică legarea macrolidului la aceste ribozomi, ceea ce este probabil cauza toxicității scăzute a macrolidelor la om. La anumite bacterii, cloramfenicolul și lincosamidele intră în competiție cu macrolidele pentru legarea la nivelul

situsului P, având acțiune antagonistă.

Pe lângă claritromicina, metabolitul său, 14-hidroxichloritromicina, este de asemenea eficient. Acesta este de două ori mai eficient împotriva *Haemophilus influenzae* decât claritromicina. Acțiunea primară a macrolidelor este bacteriostatică. Cu toate acestea, acțiunea lor depinde de doza de macrolide, de numărul de bacterii prezente și de stadiul ciclului de viață al bacteriei atunci când este instituit antibioticul. Claritromicina, ca și alte macrolide, poate de asemenea să acționeze bactericid, și anume asupra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. Investigațiile efectuate până în prezent cu macrolide arată că cel mai bun indicator pentru predicția eficacității macrolidului este timpul în care concentrația serică a acestui antibiotic este peste CMI (concentrația minimă inhibitoare).

Eficacitatea 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.
Meticilin-sensibile	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus aureus</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 negative
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Alte microorganisme		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<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>	

O procedură standardizată (NCCLS) bazată pe o metodă de diluare este utilizată pentru determinarea sensibilității bacteriene la claritromicină. O bacterie este susceptibilă la claritromicină dacă CMI este $\leq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$ și este rezistentă dacă CMI este $\geq 8 \mu\text{g} / \text{ml}$. Pentru streptococi, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, limita de susceptibilitate este CMI $\leq 0,25 \mu\text{g} / \text{ml}$, iar limita de rezistență este CMI $\geq 1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$. *Haemophilus influenzae* este sensibil dacă MIC este $\leq 8 \mu\text{g} / \text{ml}$ și este rezistent dacă CMI $\geq 32 \mu\text{g} / \text{ml}$.

În 2004, Sistemul European de Supraveghere a Rezistenței Antimicrobiene (EARSS), în care participă 28 de țări, a publicat date privind rezistența tulpinilor *Streptococcus pneumoniae* invazive pentru perioada 1999-2000. Rezistența totală a pneumococilor la penicilină a fost de

10%, la eritromicină 17% și 6% din pneumococi au fost rezistenți atât la penicilină, cât și la eritromicină. Rezistența la penicilină și eritromicină a fost mai mare în țările din Europa de Sud, în special în Spania și Franța, unde a fost mai mare de 25%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Claritromicina este acido-rezistentă. Biodisponibilitatea după administrare orală este de aproximativ 55%. Alimentele pot încetini absorbția, dar nu afectează semnificativ biodisponibilitatea claritromicinei. Aproximativ 20% din claritromicină se metabolizează rapid în 14-hidroxiclaritromicină, care are efect biologic similar cu claritromicina. La voluntarii sănătoși, după administrare orală, concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza. Realizează concentrația plasmatică maximă în mai puțin de 3 ore. După administrarea orală a unei doze de 250 mg claritromicină, concentrațiile plasmatice medii sunt de 0,62 - 0,84 $\mu\text{g/ml}$; după o singură doză de 500 mg claritromicină, concentrațiile plasmatice medii sunt de 1,77 - 1,89 $\mu\text{g/ml}$. Concentrațiile plasmatice corespunzătoare ale 14-hidroxiclaritromicinei sunt de 0,4 - 0,7 $\mu\text{g/ml}$ după administrarea unei doze de 250 mg claritromicină și de 0,67 - 0,8 $\mu\text{g/ml}$ după o doză de 500 mg. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) sunt 4 $\mu\text{g/ml}$ și oră după administrarea unei doze de 250 mg, respectiv 11 $\mu\text{g/ml}$ și oră după o doză de 500 mg.

După administrarea de doze repetate de claritromicină (250 mg de 2 ori pe zi), concentrațiile plasmatice constante ale claritromicinei se realizează după a cincea doză, având valoarea maximă de 1 $\mu\text{g/ml}$, iar ale 14-hidroxiclaritromicinei sunt de 0,6 $\mu\text{g/ml}$.

La copiii care primesc claritromicină sub formă de suspensie orală, adică 7,5 mg / kg greutate corporală la fiecare 12 ore, concentrațiile maxime la starea de echilibru sunt de la 3 $\mu\text{g / ml}$ la 7 $\mu\text{g / ml}$ și concentrațiile corespunzătoare ale metabolitului 14-hidroxi de la 1 pg / ml la 2 pg / ml .

Distribuție

Macrolidele au un grad scăzut de ionizare și sunt liposolubile, ceea ce permite o bună pătrundere în fluide și țesuturi. În general, concentrațiile tisulare ale claritromicinei sunt de 10 ori mai mari decât cele plasmatice. Concentrații mari se ating în plămâni (8,8 mg/kg), amigdale (1,6 mg/kg), mucoasă nazală, piele, salivă, celule alveolare, spută și ureche medie. La voluntari 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 aparent de distribuție al 14-hidroxiclaritromicinei este de 304 - 309 l. Claritromicina se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică; legarea este 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 maladiei asupra farmacocineticii

Copii și sugari: Conform studiilor, farmacocinetica claritromicinei la copii la o doză de 7,5 mg / kg greutate corporală de două ori pe zi este similară cu cea a farmacocineticii la adulți.

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

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari, peste expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică. Studiile de toxicitate acută efectuate la animalele de laborator au indicat o toxicitate mică a claritromicinei. Valorile DL_{50} 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 (de două până la opt ori mai mari decât doza maximă la om), a evidențiat efecte toxice asupra ficatului, rinichiului și tractului gastrointestinal.

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 ale efectelor adverse legate de claritromicină asupra fertilității masculine. Această doză corespunde unei doze echivalente umane (HED) care depășește de aproximativ 5 ori doza maximă recomandată la om (MRHD) pe bază de mg / m² pentru un individ de 60 kg.

Studiile de fertilitate și reproducere 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 estru, fertilității, nașterii și numărului și viabilității descendenților. Studiile de teratogenitate orală la șobolani (Wistar și Sprague-Dawley), iepuri (alb din Noua Zeelandă) și maimuțe cinomolgoase 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 MRHD 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 cauzate de expresia spontană a modificărilor genetice. Două studii la șoareci au evidențiat o incidență variabilă (3-30%) a fisurii palatului la ~ 5 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om (MRHD) 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 erau clar toxice pentru mame.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb
Celuloză microcristalină 101
Celuloză microcristalină 102
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon pregelatinizat
Poliacrilat de potasiu
Talc
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 cps

Talc

Oxid galben de fier (E172)

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie Al, folie PVC / PVDC): 14 comprimate filmate (2 blistere cu 7 comprimate) în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DETINATORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

25059

25060

9. DATA AUTORIZĂRII

29.10.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022.

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