

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fromilid 250 mg comprimate filmate
Fromilid 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 250 mg sau 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat
Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare ușor galben - maronie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Claritromicina este indicată în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili. Aceste infecții includ:

- infecții ale căilor respiratorii superioare (angină, otită medie, sinuzită acută),
- infecții ale căilor respiratorii inferioare (bronșită acută bacteriană, exacerbări ale bronșitei cronice, pneumonie comunitară și pneumonie atipică),
- infecții ale pielii și țesuturilor moi,
- tratamentul infecțiilor cu micobacterii (complexul *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*), precum și profilaxia diseminării acestor infecții la pacienții cu SIDA,
- eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer gastric sau duodenal (întotdeauna în asociere în cadrul terapiei triple).

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza uzuală este de 250 mg claritromicină, administrată oral la interval de 12 ore.

Pentru tratamentul sinuzitei, al infecțiilor severe și în cazul în care microorganismul patogen este *Haemophilus influenzae*, se administrează oral câte 500 mg claritromicină la interval de 12 ore.

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

Pentru tratamentul și profilaxia diseminării infecției cu complexul *Mycobacterium avium* se recomandă administrarea orală a 500 mg claritromicină la interval de 12 ore. La nevoie, doza poate fi crescută. Doza maximă este de 2 g claritromicină pe zi. Tratamentul infecției cu complexul *Mycobacterium avium* este de lungă durată.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Se recomandă aceleași doze ca și la adulți.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Studii clinice cu claritromicină suspensie pediatrică au fost efectuate la copii între 6 luni și 12 ani.

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

De obicei, durata tratamentului este de 6 până la 14 zile.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală, dacă clearance-ul creatininei este sub 0,5 ml/s (30 ml/min) sau creatininemia este mai mare de 290 μ mol/l (3,3 mg/100 ml), se recomandă reducerea dozei la jumătate sau dublarea intervalului dintre doze. În cazul acestor pacienți, tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile.

Claritromicina comprimate cu eliberare prelungită nu trebuie utilizată la acești pacienți, deoarece tableta nu poate fi divizată, iar doza nu poate fi redusă de la 500 mg pe zi (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele nu trebuie sfărâmate; acestea trebuie înghițite întregi, cu lichid.

4.3 Contraindicații

Utilizarea claritromicinei este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la claritromicină, la alte macrolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea claritromicinei în asociere cu alcaloizi din ergot (ergotamină sau dihidroergotamină) este contraindicată, deoarece poate să apară toxicitate de tip ergot.

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

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

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

Administrarea concomitentă de claritromicină și a oricăruia dintre următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină, deoarece acest lucru poate duce la prelungirea intervalului QT și la aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 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).

Administrarea concomitentă cu ticagrelor sau a ranolazinei este contraindicată.

Administrarea în asociere cu inhibitori ai HMG CoA reductazei (statine) care sunt metabolizate extensiv prin intermediul CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină), este contraindicată datorită riscului crescut de apariție a miopatiei, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

Similar altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată în asociere cu colchicina (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată pacienților cu tulburări electrolitice (hipopotasemie sau hipomagneziemie din cauza riscului de prelungire a intervalului QT).

Claritromicina nu trebuie administrată în insuficiență hepatică severă asociată cu insuficiență renală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Nu se recomandă administrarea claritromicinei la femei gravide, în special în primele trei luni de sarcină, fără evaluarea atentă a beneficiilor și a riscului (vezi pct. 4.6).

Claritromicina trebuie administrată cu precauție pacienților cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Claritromicina este eliminată în principal la nivel hepatic. Ca urmare, acest antibiotic trebuie administrat cu precauție pacienților cu funcție hepatică alterată. Claritromicina trebuie administrată, de asemenea, cu precauție pacienților cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

La utilizarea claritromicinei au fost raportate disfuncții hepatice, incluzând nivele crescute ale enzimelor hepatice, și hepatită cu afectare hepatocelulară și/sau colestatică, cu sau fără icter. Aceste disfuncții hepatice pot fi severe și sunt, de obicei, reversibile. S-au raportat cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut afecțiuni hepatice preexistente sau au utilizat alte medicamente hepatotoxice. Dacă apar semne și simptome ale unei afecțiuni hepatice, cum este anorexie, icter, urină hiperchromă, prurit sau abdomen sensibil, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul.

În timpul administrării majorității antibioticelor, inclusiv a macrolidelor, a fost raportată apariția colitei pseudomembranoase care poate varia ca gravitate de la forma ușoară până la forma gravă care pune viața în pericol. În timpul administrării majorității antibioticelor, inclusiv a claritromicinei, s-a raportat diaree cauzată de *Clostridium difficile*, diaree care poate fi de la forma ușoară până la colită care pune viața în pericol.

Tratamentul cu antibiotice distruge flora saprofită de la nivelul colonului ceea ce determină dezvoltarea excesivă a *C. difficile*. La toți pacienții la care în urma administrării antibioticului apare diaree, trebuie avută în vedere diareea cauzată de *C. difficile*. Deoarece s-a raportat diaree cauzată de *C. difficile* chiar și după două luni de la administrarea antibioticelor, este necesar să se efectueze o anamneză atentă.

Ca urmare, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu claritromicină indiferent de indicație. Trebuie să se facă teste microbiene și să se inițieze un tratament adecvat. Trebuie evitate medicamentele antiperistaltice.

Colchicină: după punerea pe piață au fost raportate cazuri de toxicitate la colchicină în cazul administrării concomitente de claritromicină și colchicină, în special la vârstnici, dintre care, unele cazuri au fost raportate la pacienți cu insuficiență renală. În cazul acestor pacienți s-au raportat decese (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată.

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

Reacții cardiovasculare

În tratamentul cu macrolide, inclusiv claritromicină, a fost observată prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, cu efecte asupra repolarizării cardiace, determinând riscul dezvoltării aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Datorită riscului crescut de prelungire a intervalului QT și de apariție al aritmiilor ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), utilizarea claritromicinei este contraindicată: la pacienții aflați în tratament cu oricare dintre medicamentele astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină; la pacienții cu hipokaliemie; la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau aritmie cardiacă ventriculară (vezi pct. 4.3).

Mai mult decât atât, claritromicina trebuie utilizată cu precauție la următorii pacienți:

- Pacienții cu boală coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conducere sau bradicardie relevantă clinic.
- Pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT, altele decât cele contraindicate.

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

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

Infecții ușoare până la moderate ale pielii și țesutului subcutanat: aceste infecții sunt cauzate cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus* și de *Streptococcus pyogenes*, ambii germeni pot fi rezistenți la macrolide. De aceea, este important să se efectueze teste pentru detectarea sensibilității la antibiotic. Se recomandă alte antibiotice, de exemplu, clindamicină, în cazul în care antibioticele beta-lactam nu pot fi utilizate (de exemplu, prezența alergiei). În prezent, se consideră că macrolidele au un rol în tratamentul unor infecții ale pielii și țesutului subcutanat, cum sunt cele determinate de *Corynebacterium minutissimum*, acnea vulgaris și erizipel și în cazurile în care nu se poate utiliza penicilina.

În cazul reacțiilor severe acute de hipersensibilitate, cum sunt reacțiile anafilactice, reacțiile adverse cutanate acute severe (de exemplu, pustuloză exantematică acută generalizată, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și erupție cutanată tranzitorie la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice), trebuie să se întrerupă imediat tratamentul cu claritromicină și trebuie inițiat urgent tratamentul adecvat.

Claritromicina trebuie să se utilizeze cu precauție atunci când se administrează concomitent cu medicamente care induc enzima CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine): este contraindicată administrarea în asociere a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3) deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv de CYP3A4 și tratamentul simultan cu claritromicină le crește acestora concentrația plasmatică, ceea ce conduce la creșterea riscului de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. În cazul pacienților cărora li s-a administrat concomitent claritromicină și aceste statine, au existat raportări de rabdomioliză. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată pe durata curei de tratament.

Trebuie manifestată prudență când se prescrie claritromicină concomitent cu alte statine. În situațiile în care utilizarea concomitentă a claritromicinei și a statinelor nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze disponibile (înregistrată) de statină. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine

a cărei metabolizare nu se face la nivelul izoenzimei CYP3A (de exemplu fluvastatină) (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește apariția semnelor și simptomelor miopatiei.

Medicamente antidiabetice orale/Insulină: utilizarea claritromicinei în asociere cu antidiabetice orale (cum sunt sulfonilureele) și/sau insulină poate determina hipoglicemie semnificativă. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.5).

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

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).

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

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

Administrarea claritromicinei trebuie evitată la pacienții cu porfirie.

Nu s-au efectuat studii privind eficacitatea și siguranța claritromicinei la sugarii cu vârsta sub 6 luni și la copiii mici cu vârsta sub 20 de luni, infectați cu complexul *Mycobacterium avium*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea următoarelor medicamente este contraindicată datorită posibilității apariției unor reacții adverse grave:

Astemizol, cisapridă, domperidonă, pimoziidă, astemizol și terfenadină

La pacienții care utilizează concomitent claritromicină și cisapridă s-a raportat creșterea concentrației plasmatice de cisapridă. Aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardii ventriculare, fibrilații ventriculare și torsada vârfurilor. S-au observat reacții adverse similare la pacienții care utilizează concomitent claritromicină și pimoziidă (vezi pct. 4.3).

S-a observat că macrolidele influențează metabolizarea terfenadinei determinând creșterea concentrațiilor plasmatice de terfenadină, asociate ocazional cu aritmii cardiace cum sunt prelungirea intervalului QT, tahicardii ventriculare, fibrilații ventriculare și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3). Într-un studiu la 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de claritromicină și terfenadină a determinat o creștere de două până la trei ori a concentrației plasmatice a metabolitului acid al terfenadinei și la prelungirea intervalului QT, dar acestea nu au avut efect semnificativ din punct de vedere clinic. Reacții adverse similare au fost observate la administrarea concomitentă a astemizolului cu alte macrolide.

Alcaloizi din ergot

Rapoartele de după punerea pe piață au arătat că administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu toxicitate acută de tip ergot caracterizată prin vasoconstricție, ischemia extremităților și a altor țesuturi, inclusiv a sistemului nervos central. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu alcaloizi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Midazolam administrat pe cale orală

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

Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine)

Utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3) deoarece aceste statine sunt metabolizate în mare măsură prin intermediul CYP3A4 și utilizarea concomitentă cu claritromicină crește concentrația plasmatică a acestor statine, ceea ce duce la un risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Au fost raportate cazuri rare de rabdomioliză la pacienții care utilizează concomitent statine. În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, tratamentul cu lovastatină sau simvastatină trebuie oprit pe durata tratamentului cu claritromicină.

Este necesară prudență atunci când se prescrie claritromicină împreună cu statine. În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină cu statine nu poate fi evitată, se recomandă să se prescrie doza cea mai mică de statină. Utilizarea unei statine care nu este metabolizată prin intermediul CYP3A (de exemplu fluvastatina) trebuie luată în considerare. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de miopatie.

Efectele altor medicamente asupra claritromicinei

Medicamentele care sunt inductori ai izoenzimei CYP3A (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Acest lucru poate avea ca efect niveluri sub-terapeutice ale claritromicinei, care determină scăderea eficacității. În plus, poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale inductorului izoenzimei CYP3A, concentrații care pot să crească din cauza inhibiției CYP3A de către claritromicină (vezi, de asemenea, informații relevante despre inhibitorul izoenzimei CYP3A administrat). Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină determină creșterea concentrațiilor serice ale rifabutinei și scăderea concentrațiilor serice ale claritromicinei, concomitent cu o creștere a riscului de apariție a uveitei.

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

Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Medicamentele puternic inductoare ale sistemului de metabolizare prin citocromul P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină, pot accelera metabolismul claritromicinei și, astfel, scade concentrația plasmatică a acesteia, în timp ce crește concentrația plasmatică a 14-OH-claritromicinei, un metabolit care este, de asemenea, activ microbiologic. Deoarece activitățile microbiologice ale claritromicinei și ale 14-OH-claritromicinei sunt diferite pentru bacterii diferite, efectul terapeutic preconizat în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu inductorii enzimatici poate fi afectat.

Etavirină

Expunerea la claritromicină a fost scăzută de etavirină; cu toate acestea, concentrațiile de metabolit activ, 14-OH-claritromicină, au fost crescute. Întrucât 14-OH-claritromicina are o activitate redusă asupra complexului *Mycobacterium avium* (MAC), activitatea totală împotriva acestui patogen poate fi alterată; ca urmare, trebuie luate în considerare alternative la claritromicină pentru tratamentul MAC.

Fluconazol

Administrarea concomitentă, la 21 voluntari sănătoși, de 200 mg fluconazol zilnic și 500 mg claritromicină de două ori pe zi, a determinat creșterea concentrației minime a claritromicinei în starea de echilibru (C_{\min}) și a ariei de sub curbă (ASC) cu 33% și, respectiv, cu 18%. Concentrația în starea de echilibru a metabolitului activ 14-OH-claritromicină nu a fost influențată semnificativ de administrarea concomitentă de fluconazol. Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.

Ritonavir

Un studiu farmacocinetic a demonstrat că administrarea concomitentă de 200 mg ritonavir la opt ore și 500 mg claritromicină la 12 ore a avut ca rezultat inhibiția marcată a metabolismului claritromicinei. Administrarea concomitentă a ritonavirului duce la creșterea concentrației maxime (C_{\max}) a claritromicinei cu 31%, a concentrației minime (C_{\min}) cu 182% și a ariei de sub curbă (ASC) cu 77%.

S-a observat în primul rând o inhibiție completă a formării 14-hidoxi-claritromicinei. Deoarece claritromicina are o fereastră terapeutică largă, nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală trebuie luate în considerare următoarele ajustări ale dozei: la pacienții cu CL_{CR} între 30 și 60 ml/minut, doza de claritromicină trebuie scăzută cu 50%. La pacienții cu $CL_{CR} < 30$ ml/minut doza de claritromicină trebuie scăzută cu 75%. Doza de claritromicină nu trebuie să depășească 1 g/zi atunci când se administrează concomitent cu ritonavir.

La pacienții cu funcție renală redusă trebuie luată în considerare, de asemenea, o ajustare a dozei atunci când ritonavir se utilizează ca potențator farmacocinetic al altor inhibitori de protează HIV, inclusiv atazanavir și saquinavir (vezi în continuare, Interacțiuni medicamentoase bidirecționale).

Efectele claritromicinei asupra altor medicamente

Interacțiuni legate de izoenzima CYP3A

Administrarea concomitentă a claritromicinei, care, se știe, inhibă CYP3A, cu un medicament metabolizat inițial de CYP3A, poate fi asociată cu creșterea concentrațiilor medicamentului, acestea determinând creșterea sau prelungirea efectului terapeutic și apariția reacțiilor adverse ale medicamentului administrat concomitent.

Utilizarea claritromicinei este contraindicată la pacienții care primesc tratament cu astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină, medicamente cunoscute ca fiind substrat pentru izoenzima CYP3A, datorită riscului de prelungire a intervalului QT și de aritmii cardiace incluzând tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea claritromicinei este contraindicată în asocieri cu alcaloizi din ergot, midazolam cu administrare orală, inhibitori de HMG-CoA reductază metabolizați în mare parte de către CYP3A4 (de exemplu, lovastatină și simvastatină), colchicină, ticagrelor și ranolazină (vezi pct. 4.3).

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

Claritromicina trebuie să se administreze cu prudență la pacienții care primesc tratament cu alte medicamente cunoscute ca fiind substrat pentru izoenzima CYP3A, în special dacă substratul pentru CYP3A are un interval de siguranță redus (de exemplu carbamazepina) și/sau substratul este metabolizat preponderent de această izoenzimă. La pacienții care utilizează claritromicină trebuie luată în considerare ajustarea dozei și, atunci când este posibil, monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate inițial de CYP3A. Medicamentele sau clasele de medicamente cunoscute sau suspectate ca fiind metabolizate de aceeași izoenzimă CYP3A includ (dar nu se limitează la) alprazolam, carbamazepină, cilostazol, ciclosporină, disopiramidă, ibrutinib, metilprednisolon, midazolam (intravenos), omeprazol, anticoagulante orale (de exemplu, warfarina, rivaroxaban, apixaban), antipsihotice atipice (de exemplu quetiapină), chinidină, rifabutină, sildenafilul, sirolimus, tacrolimus, triazolam și vinblastină.

Medicamente care interacționează printr-un mecanism similar prin intermediul altor izoenzime din sistemul citocromului P450 includ fenitoină, teofilină și valproat.

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

După punerea pe piață s-a raportat torsada vârfurilor, pusă în evidență în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu chinidină sau disopiramidă. În timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente trebuie monitorizată electrocardiograma în ceea ce privește

prelungirea intervalului QT. În timpul tratamentului cu claritromicină trebuie, de asemenea, monitorizate concentrațiile serice ale chinidinei și disopiramidei.

Au existat raportări post-marketing de hipoglicemie la administrarea concomitentă de claritromicină și disopiramidă. Ca urmare, trebuie monitorizate nivelurile glicemice pe parcursul administrării concomitente de claritromicină și disopiramidă.

Medicamente antidiabetice orale/Insulină

Împreună cu anumite medicamente hipoglicemiante, cum sunt nateglinida și repaglinida, poate fi implicată inhibiția enzimei CYP3A de către claritromicină și poate cauza hipoglicemie atunci când sunt utilizate concomitent. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Omeprazol

La subiecții adulți sănătoși s-a utilizat claritromicină (500 mg la 8 ore) concomitent cu omeprazol (40 mg zilnic). Administrarea concomitentă de claritromicină a determinat concentrații plasmatiche ale omeprazolului la starea de echilibru crescute (C_{max} , ASC_{0-24} și $t_{1/2}$ au crescut cu 30%, 89% și, respectiv, 34%). Valoarea medie a pH-ului gastric în 24 ore a fost de 5,2 atunci când omeprazolul s-a administrat în monoterapie, și de 5,7 atunci când omeprazolul s-a administrat concomitent cu claritromicină.

Sildenafil, tadalafil și vardenafil

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

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

Teofilină, carbamazepină

Rezultatele studiilor clinice arată o creștere mică, dar semnificativă statistic ($p \leq 0,05$), a concentrației plasmatiche a teofilinei sau a carbamazepinei atunci când oricare dintre aceste medicamente se utilizează concomitent cu claritromicina. Trebuie luată în considerare reducerea dozei acestor medicamente.

Tolterodină

Metabolismul tolterodinei se face în prima fază prin izoforma 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Totuși, în subgrupul populațional fără CYP2D6, calea identificată de metabolizare este prin intermediul izoenzimei CYP3A. La acest subgrup populațional, inhibarea CYP3A determină concentrații plasmatiche semnificativ crescute ale tolterodinei. În prezența inhibitorilor de CYP3A poate fi necesară o reducere a dozei de tolterodină, ca de exemplu, în cazul utilizării claritromicinei la populația cu metabolism scăzut prin CYP2D6.

Triazolobenzodiazepine (de exemplu, midazolam, triazolam)

Atunci când midazolam se administrează concomitent cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC a midazolamului crește de 2,7 ori după administrarea intravenoasă a midazolamului. Administrarea pe cale bucofaringiană a midazolamului, care poate șunta metabolizarea presistemică a medicamentului, poate avea ca și rezultat probabil o interacțiune similară cu cea observată după administrarea intravenoasă de midazolam comparativ cu administrarea orală.

În cazul în care midazolam intravenos se administrează concomitent cu claritromicină, pacienții trebuie monitorizați atent pentru ajustarea dozei.

De asemenea, aceleași precauții sunt necesare și pentru alte benzodiazepine care sunt metabolizate de CYP3A, inclusiv triazolam și alprazolam. Este puțin probabilă o interacțiune între benzodiazepinele care nu sunt metabolizate de CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) și claritromicină.

După punerea pe piață, s-au raportat interacțiuni medicamentoase și reacții adverse ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, somnolență și confuzie) în cazul administrării concomitente a claritromicinei cu triazolam. Se recomandă monitorizarea pacienților în ceea ce privește creșterea efectelor farmacologice asupra SNC.

Alte interacțiuni medicamentoase

Aminoglicozide

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

Colchicină

Colchicina este substrat atât pentru izoenzima CYP3A, cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe că CYP3A și gpP sunt inhibitate de claritromicină și de alte macrolide. Atunci când se administrează concomitent claritromicină și colchicină, inhibarea gpP și CYP3A de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Utilizarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Digoxină

Digoxina este substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina-P (gpP). Se știe, claritromicina inhibă gpP. Atunci când claritromicina și digoxina sunt administrate concomitent, inhibarea gpP de către claritromicină duce la creșterea expunerii la digoxină. În studii de după punerea pe piață, s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale digoxinei la pacienții care au primit concomitent claritromicină și digoxină. Unii pacienți au avut semne clinice specifice toxicității digoxinei, inclusiv aritmie cu potențial letal. La pacienții care primesc concomitent digoxină și claritromicină trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

Zidovudină

La pacienții adulți infectați cu HIV, administrarea concomitentă de claritromicină și zidovudină poate determina concentrații scăzute de zidovudină la starea de echilibru. Întrucât claritromicina pare să interfereze cu absorbția zidovudinei, forma orală, administrată concomitent, acest lucru poate fi evitat alternând dozele de claritromicină și zidovudină la intervale de 4 ore. Se pare că această interacțiune nu se întâlnește la copiii infectați cu HIV dacă utilizează claritromicină suspensie orală concomitent cu zidovudină sau dideoxinozină. Este puțin probabilă această interacțiune atunci când claritromicina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Fenitoină și valproat

S-au raportat cazuri spontane sau publicate privind interacțiunea între inhibitorii CYP3A, inclusiv între claritromicină și medicamente care nu se consideră că sunt metabolizate de CYP3A (de exemplu, fenitoină și valproat). Se recomandă determinări ale concentrațiilor serice ale acestor medicamente atunci când sunt administrate concomitent cu claritromicina. Au fost raportate creșteri ale concentrațiilor serice ale acestor medicamente.

Interacțiuni medicamentoase bidirecționale

Atazanavir

Atât claritromicina, cât și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, existând dovada interacțiunii medicamentoase bidirecționale. Administrarea concomitentă a claritromicinei (500 mg de două ori pe zi) cu atazanavir (400 mg o dată pe zi) a dus la creșterea de 2 ori a expunerii la claritromicină și o scădere cu 70% a expunerii la 14-OH-claritromicină, cu o creștere cu 28% a ASC a atazanavirului. La pacienții cu funcție renală normală, nu este necesară scăderea dozei, luând în considerare fereastra terapeutică mare a claritromicinei.

La pacienții cu afectare moderată a funcției renale (clearance-ul plasmatic al creatininei între 30 și 60 ml/min), doza claritromicinei trebuie scăzută cu 50%.

La pacienții cu clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min, doza claritromicinei trebuie scăzută cu 75%. Nu trebuie să se administreze doze mai mari de 1000 mg pe zi de claritromicină concomitent cu inhibitorii de protează.

Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă precauție în ceea ce privește administrarea concomitentă de claritromicină și blocante ale canalelor de calciu metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, verapamil, amlodipină, diltiazem), datorită riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice de claritromicină, precum și cele

ale blocantelor canalelor de calciu, pot crește datorită interacțiunii. La pacienții tratați concomitent cu claritromicină și verapamil s-au observat hipotensiune arterială, bradiaritmie și acidoză lactică.

Itraconazol

Atât claritromicina, cât și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, determinând interacțiuni medicamentoase bidirecționale. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice ale itraconazolului, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice ale claritromicinei. Pacienții care utilizează concomitent itraconazol și claritromicină trebuie să fie monitorizați atent în ceea ce privește semnele și simptomele determinate de creșterea sau prelungirea efectului farmacologic.

Saquinavir

Atât claritromicina, cât și saquinavir sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și s-a dovedit interacțiune medicamentoasă bidirecțională.

Administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule moi gelatinoase, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși, a dus la valori ale ariei de sub curbă la starea inițială (ASC) și ale concentrației maxime (C_{max}) ale saquinavirului mai mari cu 117% și, respectiv, cu 187% față de valorile acestora în cazul administrării saquinavirului în monoterapie. Valorile ASC și C_{max} ale claritromicinei au fost mai mari cu aproximativ 40% față de valorile acestora în cazul administrării claritromicinei în monoterapie.

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Pe baza rezultatelor variabile obținute din studiile efectuate pe animale și pe baza experienței la oameni, nu se poate exclude posibilitatea efectelor adverse asupra dezvoltării embriofetale. 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 se recomandă utilizarea în timpul sarcinii, fără evaluarea atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

Alăptarea

Siguranța utilizării claritromicinei în timpul alăptării nu a fost stabilită. Claritromicina este excretată în laptele matern uman 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. Mamele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Studiile asupra fertilității la șobolani nu au arătat efecte nocive (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

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

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

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

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

Aparate, sisteme și organe	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
Infecții și infestări		Candidiază, gastroenterită ¹ , infecție ² , infecție vaginală	Colită pseudomembranoasă, erizipel
Tulburări hematologice și limfatic		Leucopenie, neutropenie ³ , trombocitemie ² , eozinofilie ³	Agranulocitoză, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Reacție anafilactică, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, scăderea apetitului alimentar	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate, nervozitate ²	Tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, vise anormale, manie
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie, cefalee, tulburări ale gustului	Amețeli, somnolență ⁴ , tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie

Tulburări acustice și vestibulare		Vertij, hipoacuzie, tinitus	Surditate
Tulburări cardiace		Stop cardiac, fibrilație atrială, prelungirea intervalului QT pe EKG, extrasistolie, palpitații	Torsada vârfulilor, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară
Tulburări vasculare			Hemoragie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis ¹	
Tulburări gastrointestinale	Diaree, vărsături, dispepsie, greață, durere abdominală	Boală de reflux gastroesofagian ¹ , gastrită, proctalgie ¹ , stomatită, glosită, distensie abdominală ³ , constipație, xerostomie, eructații, flatulență	Pancreatită acută, decolorare linguală, decolorare dentară
Tulburări hepatobiliare	Teste funcționale hepatice anormale	Colestază ³ , hepatită ³ , creșterea ALAT, creșterea ASAT, creșterea GGT ³	Insuficiență hepatică, icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rash, hiperhidroză	Prurit, urticarie, rash maculo-papular ²	Reacții adverse cutanate severe (RACS) (de exemplu, pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG)), sindrom Stevens-Johnson ⁴ , necroliză epidermică toxică ⁴ , erupție cutanată tranzitorie la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare ² , mialgie ¹	Rabdomioliză ^{1,5} , miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală, nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Stare de rău ³ , febră ² , astenie, durere toracică ³ , frisoane ³ , fatigabilitate ³	
Investigații diagnostice		Creșterea fosfatazimei alcaline ³ , creșterea lactat dehidrogenazimei ³	Creșterea IRN, prelungirea timpului de protrombină, culoare anormală a urinei

¹ Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică comprimate cu eliberare prelungită

² Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică granule pentru suspensie orală

³ Reacții adverse raportate numai la forma farmaceutică comprimate cu eliberare imediată

^{4,5} Vezi pct. c)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse specifice claritromicinei forma farmaceutică injectabilă sunt flebită la locul de injectare, durere la locul de injectare, durere la locul de puncționare a venei, inflamație la locul de injectare.

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

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

Au fost raportate cazuri rare de prezență a comprimatelor cu eliberare prelungită de claritromicină în fecale, multe dintre aceste cazuri apar la pacienții cu tulburări gastrointestinale anatomice (incluzând ileostomie sau colostomie) sau funcționale cu scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal. În unele cazuri, comprimate reziduale s-au eliminat în fecale în contextul diareii. Se recomandă ca pacienții la care se găsesc comprimate reziduale în fecale și starea generală nu se ameliorează, să utilizeze altă formă farmaceutică de claritromicină (de exemplu suspensie) sau alt antibiotic.

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

Copii

Studii clinice cu claritromicină suspensie pediatrică au fost efectuate la copii între 6 luni și 12 ani. Ca urmare, copiii sub 12 ani pot să utilizeze claritromicină suspensie pediatrică.

Se așteaptă ca frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași cu cele întâlnite la adulți.

Alte populații speciale

Pacienți imunocompromiși

La pacienții cu SIDA și alți pacienți imunocompromiși care primesc pentru infecțiile cu micobacterii doze mai mari de claritromicină, timp îndelungat, este deseori dificil să se facă distincția între reacțiile adverse asociate utilizării claritromicinei și semnele determinate de infecția HIV sau de afecțiunile intercurrente.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate de pacienți care au utilizat 1000 mg și 2000 mg claritromicină, doza zilnică totală, au fost: greață, vărsături, modificare a gustului, durere abdominală, diaree, erupție cutanată tranzitorie, flatulență, cefalee, constipație, tulburări de auz, creșterea valorilor concentrațiilor serice ale transaminazei glutamice oxalacetice (TGO) și transaminazei glutamil piruvice (TGP). Alte evenimente mai puțin frecvente au inclus dispnee, insomnie și xerostomie. Incidența acestor reacții adverse a fost comparabilă la pacienții care au utilizat 1000 mg și 2000 mg claritromicină, dar a fost în general de 3 până la 4 ori mai mare la pacienții care au primit 4000 mg claritromicină doza zilnică totală.

La acești pacienți imunocompromiși, evaluările analizelor de laborator au fost efectuate analizând valorile medii fără să se ia în calcul valorile extreme (de exemplu, limita cea mai înaltă și cea mai joasă).

Bazându-se pe acest criteriu, aproximativ 2% până la 3% dintre pacienții care au utilizat 1 000 mg sau 2 000 mg claritromicină zilnic au avut valori anormal de crescute ale TGO și TGP și valori anormal de scăzute ale numărului de leucocite și trombocite. În cele două grupuri, un procent mai mic de pacienți au avut, de asemenea, creșterea valorilor concentrațiilor azotului ureic sanguin. O incidență ușor

crescută a valorilor modificate ale tuturor parametrilor, cu excepția leucocitelor, a fost observată la pacienții care au utilizat 4 000 mg claritromicină zilnic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Claritromicina este un antibiotic macrolidic, derivat semisintetic al eritromicinei. Macrolidele se leagă reversibil de situsul P al subunității ribozomale 50 S și inhibă sinteza proteică. Blochează funcția celulară normală.

Din cauza diferențelor structurale, legarea de ribozomii celulelor eucariote este împiedicată, ceea ce reprezintă probabil cauza toxicității foarte mici 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 claritromicină, metabolitul său, 14-hidroxiclaritromicină, prezintă eficacitate clinică: este de două ori mai eficace împotriva *Haemophilus influenzae* decât claritromicina.

Acțiunea principală a macrolidelor este bacteriostatică. Totuși, acțiunea lor depinde de doza de antibiotic macrolidic, numărul de bacterii prezente și faza ciclului bacterian în momentul administrării antibioticului. Similar altor macrolide, claritromicina are și acțiune bactericidă. Are efect bactericid asupra *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* și *M. catarrhalis*. Studiile cu eritromicină de până acum au demonstrat că cel mai bun indicator pentru predicția 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-pozitive și gram-negative cu importanță clinică, cum sunt bacterii aerobe, anaerobe sau facultativ anaerobe, alte bacterii (mycoplasma, ureaplasma, chlamydia, legionella) și micobacterii atipice.

Tabelul 1. Bacterii sensibile la claritromicină

Bacterii aerobe gram-pozitive	Bacterii aerobe gram-negative	Bacterii anaerobe
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacterii Gram-pozitive
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>S. aureus</i> sensibil la meticilină	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
	<i>Neisseria meningitidis</i>	
<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>	Bacterii Gram-negative
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	<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>	

Pentru determinarea sensibilității bacteriene la claritromicină se folosește o procedură standard (NCCLS), bazată pe metoda diluției. Un microorganism este sensibil la claritromicină dacă CMI este ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, are sensibilitate medie dacă CMI este 4 $\mu\text{g/ml}$ și este rezistent dacă CMI este ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Pentru streptococi, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, limita sensibilității este CMI $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, iar limita rezistenței este CMI $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. *H. influenzae* se consideră a fi sensibil dacă CMI este ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ și rezistent, dacă CMI este ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$.

În anul 2004, Sistemul European de Monitorizare al Rezistenței Antimicrobiene (European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS), la care participă 28 țări, a publicat date despre rezistența tulpinilor invazive de *Streptococcus pneumoniae* în perioada 1999-2002. Rezistența totală a pneumococilor la penicilină a fost de 10%, la eritromicină de 17%, iar 6% dintre pneumococi au fost rezistenți la ambele antibiotice, penicilină și eritromicină. Rezistența la penicilină și eritromicină a fost mai mare în țările Europei de Sud, în special în Spania și Franța, unde s-a înregistrat o proporție mai mare de 25%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Claritromicina este stabilă în mediul acid gastric. 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 plasmatiche 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 plasmatiche medii sunt de 0,62 - 0,84 $\mu\text{g/ml}$; după o singură doză de 500 mg claritromicină, concentrațiile plasmatiche medii sunt de 1,77 - 1,89 $\mu\text{g/ml}$. Concentrațiile plasmatiche 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 plasmatiche în funcție de timp (ASC) sunt 4 $\mu\text{g/ml}$ pe oră după administrarea unei doze de 250 mg, respectiv 11 $\mu\text{g/ml}$ pe oră după o doză de 500 mg.

După administrarea de doze repetate de claritromicină (250 mg de 2 ori pe zi), concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale claritromicinei se realizează după a cincea doză, având valoarea maximă de 1 µg/ml, iar ale 14-hidroxiclaritromicinei sunt de 0,6 µg/ml.

La copiii în tratament cu claritromicină sub formă de suspensie orală, în doză de 7,5 mg/kg greutate corporală administrată o dată la 12 ore, concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru sunt de 3 µg/ml până la 7 µg/ml, iar cele corespunzătoare metabolitului 14-hidroxi, de la 1 µg/ml până la 2 µg/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. Volumul aparent de distribuție al 14-hidroxiclaritromicinei este de 304 - 309 l. Claritromicina se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică; legarea este reversibilă.

Metabolizare 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 pacienților și a afecțiunilor concomitente asupra farmacocineticii

Copii mici și mari: conform studiilor, farmacocinetica claritromicinei la copii la care se administrează doza de 7,5 mg/kg greutate corporală, de două ori pe zi, este similară 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 nonclinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul 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 (de două până la opt ori doza maximă la om) a evidențiat efecte toxice asupra ficatului, rinichiului și tractului gastrointestinal. După întreruperea administrării medicamentului, valorile testelor funcției hepatice s-au normalizat.

Fertilitatea, funcția de reproducere și teratogenitatea

Studiile efectuate la șobolani cu doze de până la 500 mg/kg/zi (cea mai mare doză asociată clar cu toxicitate orală) administrate oral, nu au arătat reacții adverse asupra fertilității la masculi. Această doză

corespunde unei doze la om de aproximativ 5 ori doza maximă recomandată la om raportată la mg/m^2 pentru o greutate de 60 kg.

Studiile asupra fertilității și funcției de reproducere la femelele de șobolan au arătat că o doză zilnică de 150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$ (cea mai mare doză testată) nu a determinat reacții adverse asupra ciclului estral, fertilității, parturirii, numărului și viabilității puilor. Testele de teratogenitate orală efectuate la șobolani (Wistar și Sprague-Dawley), iepuri (New Zealand White) și maimuțe cynomologus nu au arătat teratogenitate la speciile respective în doze de până la 1,5, 2,4 sau 1,5 ori doza maximă recomandată la om raportată la mg/m^2 . Însă, un studiu similar la șobolani Sprague-Dawley a indicat o incidență scăzută (6%) a anomaliilor cardiovasculare, care pare că se datorează expresiei spontane a modificărilor genetice. Două studii pe șoareci au arătat o incidență variabilă (3-30%) a cheiloschizisului la doze de aproximativ 5 ori doza maximă recomandată la om raportată la mg/m^2 pentru o greutate de 60 kg. La maimuțe s-au observat pierderi embrionare, dar numai la doze care clar toxice pentru mame.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

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

Film:

Hipromeloză 6 cps
Talc
Oxid galben de fer (E 172)
Propilenglicol
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 7 comprimate filmate-

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.
Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9032/2016/01

9033/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023