

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fromilid uno 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține claritromicină 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 213,75 mg.

Fiecare comprimat conține sodiu 12,85 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare galben-brun, marcate cu “U” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții ale tractului respirator superior (tonzilofaringite, sinuzite acute).

Infecții ale tractului respirator inferior (bronșită bacteriană acută, exacerbare acută a bronșitei cronice, pneumonie).

Infecții ale pielii și țesuturilor moi.

Fromilid uno este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de la 12 ani.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: doza uzuală este de un comprimat cu eliberare prelungită 500 mg la fiecare 24 ore. În infecții mai severe doza poate fi crescută până la două comprimate cu eliberare prelungită 500 mg, administrate la fiecare 24 ore.

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

Pacienți pediatrici

Copii cu vârsta sub 12 ani

Au fost efectuate studii clinice cu claritromicină suspensie orală la copii cu vârsta începând cu 6 luni până la 12 ani. Respectiv, copiilor cu vârsta sub 12 ani claritromicina se administrează sub formă de granule pentru suspensie orală.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) doza de claritromicină trebuie redusă în jumătate, de ex., 250 mg o dată pe zi, sau 250 mg de 2 ori pe zi în cazul infecțiilor mai severe. Tratamentul trebuie continuat mai mult de 14 zile la asemenea pacienți. Deoarece comprimatele cu eliberare prelungită nu pot fi divizate, doza nu poate redusă

mai jos de 500 mg pe zi, respectiv, această formă farmaceutică nu trebuie utilizată la această categorie de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul nu trebuie zdrobit.

Medicamentul trebuie luat în timpul mesei.

4.3 Contraindicații

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

Deoarece doza nu poate fi redusă sub 500 mg pe zi, comprimatele cu eliberare prelungită sunt contraindicate la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min. La această categorie de pacienți pot fi utilizate alte forme farmaceutice.

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, pimozidă, terfenadină, deoarece aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu ticagrelor sau ranolazină este contraindicată.

Este contraindicată administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau cu dihidroergotamină, deoarece aceasta poate cauza ergotoxicoză.

Claritromicina nu trebuie administrată pacienților cu antecedente de prelungire a intervalului QT (prelungire QT dobândit congenital sau documentat) sau aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă asociată cu insuficiență renală.

Similar altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie administrată pacienților care administrează colchicină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicul nu trebuie să prescrie claritromicină la femeile gravide în lipsa unei evaluări a beneficiilor comparativ cu riscurile, în special în timpul primelor trei luni de sarcină (vezi pct. 4.6).

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

Claritromicina este excretată în principal de către ficat. Ca urmare, acest antibiotic trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică. De asemenea, se recomandă precauție în cazul administrării de claritromicină la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă.

Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut tulburări hepatice preexistente sau să fi utilizat alte medicamente hepatotoxice. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului lor dacă apar semne și simptome de boală hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină de culoare închisă, prurit sau sensibilitate la nivelul abdomenului.

Colita pseudomembranoasă a fost raportată pentru majoritatea antibioticelor, inclusiv macrolide și poate varia ca severitate de la o formă ușoară la o formă care poate pune viața în pericol. Diareea asociată infecției cu *Clostridium difficile* (CDAD) a fost raportată la utilizarea a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv claritromicină și poate varia în severitate de la diaree ușoară până la colită cu potențial letal. Tratamentul cu medicamente antibacteriene alterează flora normală a colonului, fapt care poate duce la exacerbară *C.difficile*. CDAD trebuie luată în considerare la toți pacienții care prezintă diaree după utilizarea de antibiotic. Este necesară o evaluare medicală atentă, deoarece s-a raportat debutul unei CDAD și după două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene. Prin urmare, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu claritromicină indiferent de indicația terapeutică. Trebuie efectuată testarea microbiană și trebuie inițiat tratamentul adecvat. Trebuie evitată administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă peristaltismul intestinal.

După punerea pe piață au existat raportări referitoare la toxicitate la colchicină în cazul utilizării concomitente a claritromicinei cu colchicina, mai ales la pacienții vârstnici, unele dintre care au apărut la pacienți cu insuficiență renală. Au fost raportate decese la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de claritromicină și triazolobenzodiazepine, cum sunt triazolam și midazolam (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de claritromicină și alte medicamente ototoxice, în special aminoglicozide. Monitorizarea funcției vestibulare și funcției acustice trebuie efectuată în timpul și după tratament.

Evenimente cardiovasculare:

În timpul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv cu claritromicină, s-a evidențiat prelungirea repolarizării cardiace și intervalului QT, cu apariția riscului de aritmii cardiace și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.8). Deoarece următoarele situații pot duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), claritromicina trebuie utilizată cu precauție la următoarele grupe de pacienți:

- pacienții cu boală arterială coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conductibilitate sau bradicardie relevantă clinic.
- pacienți cu tulburări electrolitice, în special în cazul hipomagneziemiei, Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu hipopotasemie (vezi pct. 4.3).
- pacienți care sunt tratați concomitent cu alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- administrarea concomitentă de claritromicină cu astemizol, cisaprid, pimozidă și terfendină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
- Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții cu prelungire a intervalului QT congenitală sau documentat dobândită sau cu antecedente de aritmie ventriculară (vezi pct. 4.3).

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 claritromicina. Luarea în considerare a acestor constatări ar trebui să fie echilibrată cu beneficiile tratamentului la prescrierea claritromicinei.

Pneumonie: având în vedere rezistența *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, este important să se efectueze testarea sensibilității, atunci când se prescrie claritromicină pentru pneumonia dobândită în comunitate. În cazul pneumoniei nozocomiale, claritromicina trebuie utilizată în asociere cu alte antibiotice adecvate.

Infecții ale pielii și țesuturilor moi, ușoare până la moderate ca severitate: aceste infecții sunt cel mai frecvent cauzate de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, ambele fiind rezistente la macrolide. Prin urmare, este important să se efectueze testarea sensibilității. În cazurile în care nu pot fi utilizate antibiotice beta- lactamice (de exemplu, alergie), pot fi utilizate alte antibiotice, cum este clindamicina ca medicament de primă intenție. În prezent, se consideră că macrolidele joacă un rol în anumite infecții ale pielii și țesuturilor moi, cum sunt cele cauzate de *Corynebacterium minutissimum*, acnee vulgară și erizipel și în situațiile în care tratamentul cu penicilină nu poate fi utilizat.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate acută, cum sunt anafilaxie, reacții adverse cutanate severe (SCAR) (de exemplu, pustuloza acută generalizată exantematoasă (AGEP), sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică și erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)), tratamentul cu claritromicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat în regim de urgență.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrată concomitant cu medicamente cu efect inductor asupra izoenzimelor citocromului CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine): utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a claritromicinei cu alte statine. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții care utilizează concomitent claritromicina cu alte statine. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de miopatie. În situațiile când administrarea concomitentă a claritromicinei cu statine nu poate fi evitată, se recomandă indicarea dozelor minime de statine. Utilizarea unei statine care nu este metabolizată prin intermediul CYP3A (de exemplu, fluvastatina sau pravastatina) trebuie luată în considerare.

Antidiabetice orale/insulina: utilizarea concomitentă de claritromicină și antidiabetice orale și/sau insulină poate duce la hipoglicemie semnificativă. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante orale: există un risc de hemoragie severă și creșteri semnificative ale INR și ale timpului de protrombină atunci când claritromicina este administrată concomitent cu warfarina (vezi pct. 4.5). INR și timpul de protrombină trebuie monitorizate frecvent în timpul în care pacienții utilizează concomitent claritromicină și anticoagulante orale.

Utilizarea oricărui tratament antimicrobian, cum este claritromicina, pentru tratamentul infecției cu *H.pylori* poate selecta microorganisme rezistente la medicament.

Utilizarea pe termen lung, similar altor antibiotice, poate avea ca rezultat colonizarea cu un număr crescut de bacterii și ciuperci non-sensibile. Dacă apar suprainfecții, trebuie instituit un tratament adecvat.

De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită posibilității apariției rezistenței încrucișate între claritromicină și alte macrolide, cum sunt lincomicină și clindamicină.

Informații special despre unii excipienți

Fromilid uno conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fiecare comprimat conține 12,85 mg sodiu. Dozele mai mari de 1 comprimat conțin mai mult de 23 mg (1 mmol) sodiu. Acest fapt trebuie luat în considerare de către pacienții care respectă un regim hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea următoarelor medicamente este strict contraindicată din cauza reacțiilor adverse severe posibile induse de interacțiunea dintre medicamente:

Cisapridă, pimozidă, astemizol și terfenadină

La pacienții tratați concomitent cu claritromicină și cisapridă au fost raportate concentrații plasmatice crescute de cisapridă. 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 metabolizarea terfenadinei, având ca rezultat creșterea concentrației plasmatice de terfenadină, fapt care a fost ocazional asociat cu aritmii cardiace, cum sunt prelungire a intervalului QT, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3). Într-un studiu efectuat la 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de claritromicină și terfenadină a dus la o creștere de 2-3 ori a concentrației plasmatice a metabolitului acid al terfenadinei și la prelungirea intervalului QT, care nu a dus la nici un efect clinic detectabil. Efecte similare au fost observate la administrarea concomitentă de astemizol și alte macrolide.

Ergotam ină/dihidroergotam ină

Raportările din experiența de după punerea pe piață indică faptul că administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamina sau dihidroergotamina a fost asociată cu toxicitate acută, caracterizată prin vasospasm, ischemie la nivelul extremităților și altor țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central.

Administrarea concomitentă de claritromicină cu aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine)

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată (a se vedea pct. 4.3), deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv prin intermediul CYP3A4 și tratamentul concomitent cu claritromicină majorează concentrația lor plasmatică, crescând riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Rapoarte de rabdomioliză au fost recepționate de la pacienții care au administrat concomitent claritromicină cu aceste statine. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată pe parcursul terapiei cu statine.

Se recomandă precauție la administrarea claritromicinei cu statine. În situațiile când utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă utilizarea dozelor minime înregistrare de statine. Poate fi luată în considerare utilizarea statinelor independente de metabolizarea prin intermediul CYP3A (de ex., fluvastatină) (a se vedea pct. 4.3). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miopatie.

Efectul altor medicamente asupra claritromicinei

Medicamentele care sunt inductori ai CYP3A (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbitalul, sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Acest lucru poate duce la concentrații plasmatice ale claritromicinei sub valorile terapeutice, fapt care determină eficacitate redusă. În plus, poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale inductorilor CYP3A, care pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către claritromicină (vezi, de asemenea, informațiile relevante despre medicament cu privire la administrarea inductorilor CYP3A4). Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină a dus la o creștere a concentrațiilor plasmatice de rifabutină și la scăderea concentrațiilor plasmatice de claritromicină, asociate cu un risc crescut de uveită.

Următoarele medicamente sunt cunoscute sau suspectate că modifică concentrația plasmatică a claritromicinei; pot fi necesare ajustarea dozelor de claritromicină și luarea în considerare a unor tratamente alternative.

Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Inductorii puternici ai metabolizării prin intermediul sistemului citocromului P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină pot accelera metabolizarea claritromicinei, reducând astfel concentrațiile plasmatice ale acesteia, în același timp crescând concentrațiile plasmatice ale 14-hidroxi-claritromicinei, un metabolit care este, de asemenea, microbiologic activ. Având în vedere faptul că activitățile microbiologice ale claritromicinei și 14-hidroxi-claritromicinei sunt diferite pentru bacterii diferite, efectul terapeutic scontat poate fi influențat în cazul administrării concomitente de claritromicină cu inductori enzimatici.

Etravirină

Etravirina poate reduce expunerea la claritromicină, cu toate acestea, concentrațiile metabolitului activ 14-OH-claritromicină, au fost crescute. Deoarece 14-OH- claritromicina are o acțiune redusă față de *Mycobacterium avium* complex (MAC), activitatea generală către acest patogen poate fi afectată. Respectiv, un tratament alternativ claritromicinei trebuie luat în considerare în cazul MAC.

Fluconazol

Administrarea concomitentă de fluconazol 200 mg pe zi și 500 mg claritromicină de două ori pe zi la 21 de voluntari sănătoși a dus la o creștere a concentrației minime de claritromicină la starea de echilibru (C_{min}) și a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu 33% și, respectiv 18%. Concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ 14-hidroxi-claritromicină la starea de echilibru nu au fost influențate semnificativ de administrarea concomitentă de fluconazol. Nu este necesară ajustarea dozei de claritromicină.

Ritonavir

Un studiu de farmacocinetică a demonstrat că administrarea concomitentă de ritonavir 200 mg la interval de opt ore și claritromicină 500 mg la interval de 12 ore a dus la o inhibare marcată a metabolizării claritromicinei. C_{max} a claritromicinei a crescut cu 31%, C_{min} a crescut cu 182% și ASC a crescut cu 77% în cazul administrării concomitente cu ritonavir. În esență, a fost remarcată o inhibare completă a formării metabolitului 14-hidroxi al claritromicinei. Din cauza indicelui terapeutic larg al claritromicinei, nu este necesară nici o reducere a dozei 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} cuprins între 30 și 60 ml/min doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%, iar la cei cu $Cl_{cr} < 30$ ml/min doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir.

Ajustări similare ale dozei trebuie luate în considerare la pacienții cu funcție renală redusă atunci când ritonavirul este utilizat ca potențator farmacocinetic împreună cu alți inhibitori de protează

HIV, incluzând atazanavir și saquinavir (vezi mai jos pct. Interacțiuni farmacocinetice bidirecționale).

Efectul claritromicinei asupra altor medicamente

Interacțiuni care au la bază acțiunea asupra CYP3A

Administrarea concomitentă de claritromicină, cunoscută ca inhibitor al CYP3A, cu un medicament metabolizat în principal de către CYP3A poate fi asociată cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestora, fapt care poate crește sau prelungi atât efectele terapeutice, cât și reacțiile adverse ale medicamentelor administrate concomitent.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu alte medicamente cunoscute a fi substrat pentru enzima CYP3A, mai ales dacă substratul CYP3A dispune de o marjă de siguranță îngustă (de exemplu, carbamazepină) și/sau substratul este metabolizat de către această enzimă.

Ajustarea dozelor poate fi luată în considerare, și atunci când este posibil, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții tratați concomitent cu claritromicină.

Următoarele medicamente sau clase de medicamente sunt cunoscute sau suspectate a fi metabolizate de către aceeași izoenzimă CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepină, cilostazol, cisapridă, ciclosporină, disopiramidă, alcaloizi din ergot, lovastatină, metilprednisolon, midazolam, omeprazol, anticoagulante orale (de exemplu, warfarină, a se vedea pct. 4.4.), antipsihotice atipice (de exemplu, quetiapină), pimozidă, chinidină, rifabutină, sildenafil, simvastatină, sirolimus, tacrolimus, terfenadină, triazolam și vinblastină. Medicamentele care interacționează prin mecanisme similare prin intermediul altor izoenzyme ale sistemului citocromului P450 includ fenitoina, teofilina și valproatul.

Antiaritmice

Au existat după punerea pe piață raportări de torsada vârfurilor, care au apărut în cazul utilizării concomitente de claritromicină cu chinidină sau disopiramidă. Trebuie monitorizate electrocardiogramele pentru observarea prelungirii intervalului QT în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente. Concentrațiile plasmatice ale chinidinei și disopiramidei trebuie monitorizate în timpul tratamentului concomitent cu claritromicină.

Au existat după punerea pe piață raportări de hipoglicemie, care au apărut în cazul utilizării concomitente de claritromicină cu disopiramidă. Respectiv, trebuie monitorizate nivelurile glicemiei în timpul administrării concomitente a claritromicinei cu disopiramidă.

Hipoglicemiante orale/insulină

Cu unele hipoglicemiante orale, inclusiv nateglinidă și repaglinidă, inhibarea CYP3A4 de către claritromicină poate fi afectată și poate cauza hipoglicemie la administrare concomitentă. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Omeprazol

Claritromicina (500 mg la interval de 8 ore) a fost administrată concomitent cu omeprazol (40 mg pe zi) la subiecți adulți sănătoși. În cazul administrării concomitente cu claritromicină, concentrațiile plasmatice ale omeprazolului la starea de echilibru au crescut (C_{max} cu 30%, AUC₀₋₂₄ cu 89% și t_{1/2} cu 34%). Media valorii pH-ului gastric la 24 de ore a fost de 5,2, atunci când omeprazolul a fost administrat în monoterapie și de 5,7 atunci când omeprazolul a fost administrat concomitent cu claritromicina.

Sildenafil, tadalafil și vardenafil

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

Teofilina, carbamazepina

Rezultatele studiilor clinice indică faptul că a existat o creștere modestă, dar semnificativă statistic ($p < 0,05$) a concentrațiilor plasmatice de teofilină sau carbamazepină, atunci când oricare dintre aceste medicamente au fost administrate concomitent cu claritromicina. Poate fi luată în considerare necesitatea reducerii dozelor.

Tolterodină

Calea principală de metabolizare pentru tolterodină este prin intermediul izoenzimei 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 care nu prezintă enzima CYP2D6 poate fi necesară o reducere a dozei de tolterodină în cazul administrării concomitente 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 administrat pe cale intravenoasă este utilizat concomitent cu claritromicina, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a permite ajustarea dozei. Aceleași precauții trebuie să se aplice, de asemenea, altor benzodiazepine care sunt metabolizate de CYP3A, inclusiv triazolam și alprazolam. Pentru benzodiazepinele care nu sunt metabolizate de CYP3A (temazepan, nitrazepam, lorazepam) este puțin probabilă o interacțiune semnificativă clinic.

Au existat după punerea pe piață 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 pentru efectele farmacologice asupra SNC.

Alte interacțiuni medicamentoase

Aminoglicozide

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

Colchicina

Colchicina este un substrat atât pentru CYP3A, cât și pentru transportorul de eflux, glicoproteina P (Pgp). Claritromicina și alte macrolide sunt cunoscute a inhiba CYP3A și Pgp. Atunci când claritromicina și colchicina sunt administrate concomitent, inhibarea Pgp și/sau CYP3A de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la colchicină. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptomele clinice ale toxicității induse de colchicină (vezi pct. 4.4).

Digoxină

Digoxina este un substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina P (Pgp). Este cunoscut efectul claritromicinei de inhibare a Pgp. Atunci când claritromicina și digoxina sunt administrate

concomitent, inhibarea Pgp 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 pacienții sunt tratați concomitent cu 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 oral concomitent, 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 tratați concomitent cu claritromicină sub formă de suspensie și zidovudină sau dideoxiinozină. Această interacțiune este puțin probabilă atunci când claritromicina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Fenitoina 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) cu atazanavir (400 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de 2 ori a expunerii la claritromicină și o scădere de 70% a expunerii la 14-hidroxi-claritromicină, cu o creștere cu 28% a ASC pentru atazanavir. Datorită indicelui terapeutic larg al claritromicinei nu este necesară nicio reducere a dozei la pacienții cu funcție renală normală. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală, trebuie luate în considerare următoarele ajustări ale dozei: la pacienții cu Clcr cuprins între 30 și 60 ml/min doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%, iar la cei cu Clcr <30 ml/min doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%. Dozele de claritromicină mai mari de 1000 mg pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitorii de protează.

Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a claritromicinei cu blocante ale canalelor de calciu metabolizate prin intermediul CYP3A4 (verapamil, amlodipină, diltiazem), datorită riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice ale claritromicinei, de asemenea și a claritromicinei pot crește în urma acestei interacțiuni. La pacienții care administrează claritromicină și verapamil au fost observate hipotensiune arterială, bradiaritmii și acidoză lactică.

Itraconazol

Atât claritromicina, cât și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, ducând la o interacțiune bidirecțională. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice de itraconazol, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice de claritromicină. Pacienții care utilizează concomitent itraconazol și claritromicină trebuie supravegheați îndeaproape pentru semne și simptome de efect 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 Cmax pentru saquinavir la starea de echilibru mai mari cu 177% și 187% decât cele observate în cazul utilizării de saquinavir în monoterapie. Valorile ASC și Cmax pentru claritromicină au fost de 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 doze/formulări studiate. Observațiile din studiile de interacțiune medicamentoasă utilizând forma farmaceutică de capsule gelatinoase moi nu pot fi reprezentative pentru efectele observate în cazul utilizării de saquinavir sub formă de capsule. Observațiile din studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate în cazul utilizării de saquinavir în monoterapie pot să nu fie reprezentative pentru efectele observate în cazul tratamentului cu asocierea saquinavir/ritonavir. Atunci când saquinavir este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie luate în considerare efectele potențiale ale ritonavirului asupra claritromicinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii privind efectele nocive ale claritromicinei în timpul sarcinii la om. Pe baza rezultatelor variabile obținute în studiile pe șoareci, șobolani, iepuri, maimuțe posibilitatea efectelor adverse asupra dezvoltării embriofetale nu poate fi exclusă. Claritromicina trebuie administrată la femeile gravide numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Alăptarea

Siguranța claritromicinei la utilizarea în perioada de alăptare nu este stabilită. Claritromicina se excretă în laptele matern. Respectiv, mamele care administrează claritromicina nu trebuie să alăpteze.

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

Nu există date disponibile privind efectul claritromicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se efectuează aceste activități, trebuie să se ia în considerare posibila apariție a reacțiilor adverse: amețeli, vertij, confuzie și dezorientare.

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 populația pediatrică, 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 din studiile clinice între grupurile de pacienți cu sau fără infecții micobacteriene preexistente.

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Reacțiile adverse considerate a fi asociate claritromicinei sunt prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe, iar frecvența folosește următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență

necunoscută (reacții adverse din experiență de după punerea pe piață; frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

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

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Infecții și infestări		candidoză, gastroenterită ¹ , infecție ² , infecție vaginală	colită pseudomembranoasă, erizipel
Tulburări hematologice și limfatice		leucopenie, neutropenie ³ , trombocitemie ² , eozinofilie ³	agranulocitoză, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar ⁴		hipersensibilitate	reacții anafilactice, angioedem
Tulburări metabolice și de nutritive		anorexie, apetit alimentar redus	hipoglicemie ⁵
Tulburări psihice	insomnie	anxietate, nervozitate ²	tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, dezorientare.
			halucinații, vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie, cefalee, modificare a gustului	amețeli, somnolență ⁵ , tremor	convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie
Tulburări acustice și		vertij, afectare a auzului, tinitus	surditate
Tulburări cardiace		prelungire a intervalului QT pe ECG ⁶ , palpitații	torsada vârfurilor ⁷ , tahicardie ventriculară ⁷ , fibrilație ventriculară ⁷
Tulburări vasculare			hemoragie ⁸

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		epistaxis ¹	
Tulburări gastrointestinale	diaree ⁸ , vărsături, dispepsie, greață, dureri abdominale	boală de reflux gastro-esofagian ¹ , gastrită, ¹ proctalgie ¹ , stomatită, glosită, distensie abdominală ³ , constipație, xerostomie, eructații, flatulență	pancreatită acută, modificarea culorii limbii, modificarea culorii dinților
Tulburări hepatobiliare	teste anormale ale funcției hepatice	colestază ³ , hepatită ³ , creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea aspartat aminotransferazei creșterea gama-glutamyltransferazei ³	insuficiență hepatică ⁹ , icter hepatocelular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză	prurit, urticarie, erupție maculo-papulară ²	sindrom Stevens-Johnson ⁴ , necroliză epidermică toxică ⁴ , erupție cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acne, pustuloză exantematoasă generakizată acută (AGEP)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		spasme musculare ² , mialgie ¹	rabdomioliză ^{1,10} miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală, nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de		stare de rău ³ , pirexie ² , astenie, dureri toracice ³ , frisoane ³ ,	
administrare		fatigabilitate ³	

Investigații diagnostice		creșterea concentrației fosfatazei alcaline plasmatică ³ , creșterea concentrației lactat-dehidrogenazei plasmatică ³	creșterea INR ⁷ , prelungirea timpului de protrombină ⁷ , culoare anormală a urinei
--------------------------	--	---	---

¹ RA raportate numai pentru forma farmaceutică de comprimate cu eliberare prelungită

² RA raportate numai pentru forma farmaceutică de granule pentru suspensie orală

³ RA raportate numai pentru forma farmaceutică de comprimate cu eliberare imediată

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

^{5,7,10} Vezi pct. c)

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Au existat raportări în perioada de după punere pe pață de interacțiuni medicamentoase și efecte la nivelul sistemului nervos central (SNC) (somnolență și confuzie) la administrarea concomitentă a claritromicinei cu triazolam. Se recomandă monitorizarea pacientului pentru majorarea efectelor din partea SNC (a se vedea pct. 4.5).

Au existat cazuri rare de raportare a comprimatelor de claritromicină cu eliberare prelungită în scaun, în special la pacienții cu afecțiuni anatomice (inclusive ileostomie sau colostomie) sau funcționale cu scurtarea timpului de tranzit gastrointestinal. În unele cazuri raportate, reziduurile de comprimate au fost găsite în contextul diareei. Se recomandă ca pacienților care au observat reziduuri de comprimate în scaun și nici o îmbunătățire a stării lor să li se administreze altă formă farmaceutică de claritromicină (de exemplu, suspensie) sau alt antibiotic.

Categorie specială de pacienți: reacții adverse la pacienții imunocompromiși (vezi pct.e).

d. Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii clinice utilizând suspensie pediatrică la copii cu vârsta între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 12 ani pot utiliza suspensia pediatrică cu claritromicină. Nu există date suficiente pentru a face recomandări privind regimul de dozare al formelor farmaceutice cu conținut de claritromicină cu administrare intravenoasă la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt aceleași cele de la adulți.

e. Alte grupe special de pacienți

Pacienți imunocompromiși

La pacienții cu SIDA sau la alți pacienți imunocompromiși tratați cu doze mari de claritromicină pe perioade lungi de timp pentru infecții micobacteriene, era adesea dificil de a distinge reacțiile adverse posibil asociate cu administrarea de claritromicină, de simptomele de bază ale infecției cu HIV sau afecțiunilor curente.

La pacienții adulți tratați cu doze zilnice totale de 1000 mg și 2000 mg claritromicină, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost: greață, vărsături, modificări ale gustului, dureri abdominale, diaree, erupție cutanată tranzitorie, flatulență, cefalee, constipație, tulburări ale auzului,

creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazei glutamică oxaloacetică(TGO) și ale transaminazei glutamică piruvică (TGP). Reacții suplimentare cu frecvență rară includ dispnee, insomnie și xerostomie. Incidențele au fost comparabile la pacienții tratați cu 1000 mg și 2000 mg, însă în general au fost de 3-4 ori mai frecvente la pacienții cărora li s-a administrat doze totale de 4000 mg claritromicină.

La acești pacienți imunocompromiși, evaluarea valorilor de laborator a fost făcută analizând acele valori din afara nivelului anormal grav (de exemplu, extrem de mare sau de scăzut) pentru testul specific. Pe baza acestor criterii, aproximativ 2% până la 3% dintre acei pacienți care au fost tratați cu 1000mg sau 2000mg claritromicină zilnic au avut concentrații plasmatice excesiv de crescute ale TGO și TGP, și valori anormal de scăzute ale leucocitelor și plachetelor sanguine. Un procent mai scăzut de pacienți din aceste două loturi au înregistrat și concentrații crescute de uree serică. La pacienții cărora li s-a administrat 4000 mg zilnic s-a observat o incidență ușor crescută a valorilor 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

Ingerarea de doze mari de claritromicină poate produce manifestări gastrointestinale. Un pacient cu antecedente de tulburare bipolară a utilizat 8 g claritromicină, care a determinat alterarea stării psihice, comportament paranoid, hipokaliemie și hipoxemie.

Reacțiile adverse care însoțesc supradozajul trebuie tratate prin eliminarea promptă a medicamentului neabsorbit și măsuri de susținere.

Similar altor macrolide, nu se așteaptă ca hemodializa și dializa peritoneală să contribuie semnificativ la reducerea nivelurilor serice a claritromicinei.

În caz de supradozaj tratamentul cu claritromicină administrată intravenos (pulbere pentru soluție injectabilă) trebuie sistat și trebuie instituite alte măsuri adecvate de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, macrolide, cod ATC: J01FA09.

Mod de acțiune

Claritromicina este un antibiotic ce aparține grupului de antibiotice macrolide, derivat semisintetic de eritromicină. Macrolidele se leagă de P-site-ul subunității ribozomale bacteriene 50S, inhibând sinteza proteinelor. Acest fapt rezultă în tulburarea funcționării normale a peretelui celular al bacteriilor. Datorită structurii foarte variate a ribosomilor celulelor umane, este prevenită legarea macrolidelor de acești ribosomi, care constituie, probabil, cauza toxicității joase a macrolidelor la om. Cloramfenicolul și lincosaminele concurează cu macrolidele pentru legarea cu P-site-urile, care rezultă în acțiune antagonistă.

În afară de claritromicină, metabolitul său 14-hidroxiclaritromicina, de asemenea, este eficient. Este de 2 ori mai eficient față de *Haemophilus influenzae* decât claritromicina. Acțiunea primară a macrolidelor este bacteriostatică. Cu toate acestea, acțiunea acestora depinde de cantitatea de macrolide, numărul de bacterii și etapă ciclului de viață individual al bacteriilor, în cazul în care antibioticul este instituit. Claritromicina, ca și alte macrolide, poate exercita, acțiune bactericidă asupra *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. Investigațiile la zi cu macrolidele arată că cel mai bun indicator pentru a prezice eficacitatea macrolidelor este momentul în care concentrația serică a antibioticului depășește concentrația minimă inhibitorie (MIC).

Eficacitate antibacteriană

Claritromicină exercită acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra numeroaselor bacterii gram-pozitive și gram-negative semnificative clinic, care pot fi aerobe, anaerobe sau facultativ anaerobe, alte bacterii (*Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamidia spp.*, *Legionella spp.*) și micobacterii atipice.

Tabelul 1: microorganisme sensibile către claritromicină

Aerobi	
Bacterii gram-pozitive	Bacterii gram-negative
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Methicillin-susceptibil <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
Bacterii anaerobe	
Bacterii gram-pozitive	Bacterii gram-negative
<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Peptococcus spp.</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Alte microorganisme	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Mycobacterium lepra</i>	

Pentru determinarea sensibilității bacteriene către claritromicină este utilizată o procedură standardizată (NCCLS), bazată pe metoda diluției. O bacterie este sensibilă la claritromicină dacă MIC este ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ și rezistentă dacă MIC este ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$. Pentru *Streptococcus spp.*, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, limita de susceptibilitate este la MIC $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ și limita de rezistență este la MIC $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* este sensibil dacă MIC este ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ și rezistent dacă MIC este ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția comprimatelor filmate cu eliberare prelungită de claritromicină s-a dovedit echivalentă ca și în cazul administrării comprimatelor cu eliberare imediată în doze zilnice totale egale. Timpul de atingere a concentrației maxime este crescut; la administrare o dată pe zi în doza de 500 mg, acesta este de aproximativ 7,5 ore pentru claritromicină și 7,7 ore pentru metabolitul său, 14-hidroxiclaritromicină. Concentrațiile maxime sunt ceva mai mici comparativ cu administrarea de comprimate cu eliberare imediată. Starea de echilibru se atinge în termen de trei zile. Biodisponibilitatea este scăzută cu 30% dacă pacientul ia comprimatul cu eliberare prelungită pe nemâncate. Prin urmare, medicamentul trebuie luat în timpul mesei.

Distribuție

Concentrațiile de claritromicină în țesuturi sunt de aproximativ de 10 ori mai mari decât cele serice. Concentrații mari se găsesc în plămâni (8,8 mg/kg), amigdale (1,6 mg/kg), mucoasa nazală, tegumente, saliva, celulele alveolare, spută și urechea medie. Legarea claritromicinei de proteinele plasmatică este joasă și reversibilă.

Biotransformare

Claritromicina este metabolizată în ficat. Au fost identificați cel puțin șapte metaboliți. Cel mai important dintre aceștia este 14-hidroxiclaritromicina. Timpul de înjumătățire la administrarea o dată pe zi în doza 500 mg este de 5,5 ore pentru claritromicină și 9,3 ore pentru 14-hidroxiclaritromicina.

Eliminare

Aproximativ 40% din claritromicină se excretă în urină și până la 30% prin fecale.

Influența vârstei sau a maladiei asupra farmacocineticii

Pacienți vârstnici

Rezultatele arată că la pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului când funcția renală este sever afectată.

Influența maladiei asupra farmacocineticii

După ingerarea a 200 mg de claritromicină la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu voluntarii sănătoși, au fost observate o creștere a concentrației maxime și ASC, precum și o scădere a eliminării claritromicinei. Aceste rezultate arată că la pacienții cu insuficiență renală severă este necesară reducerea dozei. Astfel, comprimatele cu eliberare prelungită nu sunt adecvate pentru pacienții la care clearance-ul creatininei este sub 0,5 ml/s (30 ml/min). La asemenea pacienți trebuie administrate comprimate de claritromicină cu eliberare imediată, în doze ajustate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate acută au arătat o toxicitate redusă a claritromicinei la animalele de laborator. Valorile LD₅₀ s-au dovedit a fi de la 1,5 până la mai mult de 5 g/kg după administrarea orală și de la 0,7 până la mai mult de 5 g/kg după administrarea parenterală. Administrarea repetată de doze foarte mari a demonstrat că claritromicina are efecte hepatotoxice, nefrotoxice și efecte nocive

asupra tractului gastrointestinal. Deși a fost determinată o relație între claritromicină și efectele asupra dezvoltării embrionare, nu au fost observate efecte teratogene. Câteva studii *in vitro* și *in vivo* au arătat că claritromicină nu are potențial mutagen. Nu sunt descrise studii de carcinogenitate în literatura de specialitate. Anumite forme farmaceutice au cauzat iritație locală. Claritromicină nu conduce la formarea de antigene specifice.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Alginat de sodiu (E401)

Alginat de sodiu calciu

Lactoză monohidrat

Povidonă (E1201)

Polisorbat 80 (E433)

Siliciu coloidal anhidru (E551)

Talc (E553b)

Stearat de magneziu (E572)

Film:

Hipromeloză (E464))

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (Al, PVC/PVDC): 7 comprimate cu eliberare prelungită (1 blister a câte 7 comprimate), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat trebuie nimicit în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26442

9. DATA AUTORIZĂRII

11.08.2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020

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