

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lekoklar 250 mg comprimate filmate

Lekoklar 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,13 mmol (3,06 mg).

Fiecare comprimat filmat conține claritromicină 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,13 mmol (3,06 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

*Lekoklar 250 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare galben închis (15,6 x 7,9 mm).

*Lekoklar 500 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate ovale, de culoare galben deschis (18,8 x 8,8 mm).

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Claritromicina este indicată la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru tratamentul următoarelor infecții determinate de bacterii sensibile la claritromicină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- Faringită bacteriană
- Sinuzită bacteriană acută
- Exacerbare acută bacteriană a bronșitei cronice
- Pneumonie comunitară dobândită ușoară până la moderată

- Infecții cutanate și infecții ale țesuturilor moi, forme ușoare până la moderate, de exemplu foliculită, celulită și erizipel.

Lekoklar 250 mg/500 mg comprimate filmate poate fi utilizată în asocieri adecvate în cadrul schemelor de tratament antibacteriene și ca medicament eficient în vindecarea ulcerului pentru eradicarea *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcere asociate *Helicobacter pylori* (vezi pct. 4.2).

Trebuie să se țină cont de ghidurile oficiale referitoare la utilizarea medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Doza de claritromicină depinde de starea clinică a pacientului și trebuie determinată în fiecare caz în parte de către medicul curant.

### *Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)*

- Doza standard: doza zilnică uzuală este de 250 mg de două ori pe zi.
- Tratamentul cu doze mari (infecții severe): în infecțiile severe doza uzuală poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi.

### *Copii cu vârsta sub 12 ani*

Claritromicina comprimate nu este recomandată copiilor cu vârsta sub 12 ani și cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Pentru acești pacienți sunt disponibile alte forme farmaceutice (de exemplu suspensie pediatrică). S-au efectuat studii clinice utilizând suspensie pediatrică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.

Pentru copiii cu greutate corporală mai mare de 30 kg, se aplică dozele de la adulți și adolescenți.

### *Vârstnici*

Similar cu adulții.

### *Terapia de eradicare pentru Helicobacter pylori la adulți*

La pacienții cu ulcere gastro-duodenale cauzate de infecția cu *H. pylori* se poate utiliza claritromicină în doză de 500 mg de două ori pe zi în cursul terapiei combinate de eradicare împreună cu amoxicilină 1000 mg de două ori pe zi și omeprazol 20 mg de două ori pe zi.

### *Doza în insuficiența renală*

La pacienții cu insuficiență renală cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, în infecțiile mai severe, doza de claritromicină trebuie redusă la jumătate, de exemplu 250 mg o dată pe zi sau 250 mg de două ori pe zi. La acești pacienți tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 14 zile.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Se recomandă prudență la administrarea claritromicinei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Durata tratamentului*

Durata tratamentului cu claritromicină depinde de starea clinică a pacientului. Durata tratamentului trebuie determinată individual de către medicul curant.

- Durata uzuală a tratamentului este de 6 până la 14 zile.
- Tratamentul trebuie continuat cel puțin 2 zile după dispariția simptomelor
- În infecțiile streptococice  $\beta$  hemolitice durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 10 zile pentru a preveni complicațiile precum febra reumatică și glomerulonefrită.
- Terapia combinată pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* trebuie continuat pentru 7 zile, de exemplu claritromicină 500 mg (două comprimate de 250 mg sau un comprimat de 500 mg) de două ori pe zi în combinație cu amoxicilină 1000 mg de două ori zilnic și omeprazol 20 mg de două ori zilnic.

#### *Mod de administrare*

Claritromicina se poate administra independent de orarul meselor (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Claritromicina este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Administrarea concomitentă de claritromicină și oricare dintre următoarele medicamente este contraindicată: astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă, terfenadină deoarece aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de ticagrelor sau ranolazină este contraindicată.

Este contraindicată administrarea concomitentă a claritromicinei și a alcaloizilor din ergot (de exemplu: ergotamina sau dihidroergotamina), deoarece poate determina ergototoxică (vezi pct. 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu antecedente de interval QT prelungit (congenital sau dobândit) sau aritmii cardiace ventriculare, incluzând torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Claritromicina nu trebuie administrată concomitent cu inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine) care sunt metabolizați intens de citocromul CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină), datorită riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

Claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții care prezintă insuficiență hepatică severă în asociere cu insuficiență renală.

Similar altor inhibitori puternici ai citocromului CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată de pacienții tratați cu colchicină.

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Medicul nu trebuie să prescrie claritromicină femeilor gravide, în special în primul trimestru (vezi pct.4.6) fără a evalua cu atenție raportul dintre posibilele riscuri și beneficii.

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

Claritromicina se metabolizează în principal la nivel hepatic. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea antibioticului la pacienții cu insuficiență hepatică. Este necesară prudență în cazul administrării claritromicinei la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.3).

A fost raportată apariția de disfuncții hepatice, inclusiv valori crescute ale enzimelor hepatice și hepatită hepatocelulară și/sau colestatică, cu sau fără icter în timpul administrării de claritromicină. Această disfuncție hepatică poate fi foarte severă și este, de obicei, reversibilă. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică cu rezultat letal (vezi pct.4.8). Unii pacienți au prezentat anterior afectare hepatică sau au utilizat alte medicamente hepatotoxice. Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome de afectare hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau sensibilitate abdominală.

Similar tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv macrolide, s-a raportat apariția colitei pseudomembranoase, care a variat de la forme ușoare la forme care pot pune viața în pericol. În cazul utilizării tuturor antibioticelor, inclusiv claritromicină a fost raportată diareea cu *Clostridium difficile*, cu forme care pot varia de la diaree ușoară până la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene afectează flora normală a colonului, ceea ce determină dezvoltarea *C.difficile*. Diagnosticul de colită pseudomembranoasă trebuie avut în vedere la toți pacienții care prezintă diaree după administrarea de antibiotice. Se recomandă anamneză atentă deoarece s-a raportat apariția colitei pseudomembranoase la un interval de două luni după administrarea medicamentelor antibacteriene. Prin urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu claritromicină în cazul acestei indicații. Se recomandă efectuarea de teste microbiene și inițierea tratamentului adecvat. Trebuie evitate medicamentele anti-peristaltice.

Au existat raportări în ceea ce privește toxicitatea colchicinei, după punerea pe piață, la administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină, în special la vârstnici, unele manifestându-se la pacienții cu insuficiență renală. La unii dintre acești pacienți s-a raportat deces (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de claritromicină și colchicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de claritromicină și triazolobenzodiazepine, cum sunt triazolam și midazolam administrat intravenos sau bucal (oromucos) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a claritromicinei cu alte medicamente ototoxice, în special cu aminoglicozide. Pe parcursul tratamentului și după terminarea acestuia trebuie efectuată determinarea funcției vestibulare și auditive.

Evenimente cardiovasculare În timpul tratamentului cu macrolide, inclusiv cu claritromicină au fost observate repolarizare cardiacă și interval QT prelungite, ducând la un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, deoarece următoarele situații pot duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), claritromicina trebuie utilizată cu prudență la următoarele grupe de pacienți:

- Pacienții cu boală arterială coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări de conducere, sau bradicardie relevantă din punct de vedere clinic.
- Pacienții cu tulburări electrolitice. Claritromicina nu trebuie administrată la pacienții cu hipokaliemie (vezi pct. 4.3).
- Pacienți care iau concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).

- Administrarea concomitentă a claritromicinei cu astemizol, cisapridă, pimozidă și terfenadină 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 au investigat riscul reacțiilor adverse cardiovasculare asociat administrării de macrolide au arătat rezultate variabile. Unele studii observaționale au identificat un risc rar pe termen scurt de aritmie, infarct miocardic și mortalitate de cauză cardiovasculară în urma administrării de macrolide, inclusiv claritromicina. Atunci când se prescrie claritromicina trebuie luate în considerare aceste observații punându-le în balanță cu beneficiile tratamentului.

**Pneumonie:** Datorită rezistenței *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, este important să se efectueze teste de hipersensibilitate înainte de a prescrie claritromicină pentru tratamentul pneumoniei comunitare. În pneumonia nosocomială, claritromicina trebuie utilizată în asociere cu medicamente adiționale adecvate.

**Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de intensitate ușoară până la moderată:** Aceste infecții sunt determinate în special de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, ambele putând fi rezistente la macrolide. Prin urmare, este important să se efectueze testele de sensibilitate. În cazurile în care nu pot fi utilizate antibiotice beta-lactamice (de exemplu alergice), medicamentele de primă intenție trebuie să fie alte antibiotice, cum este clindamicina. În prezent se consideră că macrolidele au rol în unele infecții cutanate și ale țesuturilor moi, cum sunt cele determinate de *Corynebacterium minutissimum*, acneea vulgaris și erizipel și în cazurile în care tratamentul cu peniciline nu poate fi administrat.

În caz de reacții de hipersensibilitate acute severe, cum sunt anafilaxie, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, tratamentul cu claritromicină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat în regim de urgență un tratament adecvat.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrată concomitent 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 prudența atunci când se prescrie claritromicina cu alte macrolide. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții care utilizează claritromicină și statine. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de miopatie. În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină și statine nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze înregistrate de statine. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine care nu este metabolizată prin intermediul CYP3A (de exemplu, fluvastatina) (vezi pct. 4.5).

**Antidiabetice orale/Insulina:** Utilizarea concomitentă de claritromicină și antidiabetice orale (precum sulfonilurii) 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). 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). 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.

Lekoklar comprimate filmate conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

**Utilizarea următoarelor medicamente este strict contraindicată datorită potențialului pentru interacțiuni medicamentoase severe:**

##### Astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă, și terfenadină

La pacienții cărora li se administrează concomitent claritromicină și cisapridă s-au raportat concentrații plasmatiche crescute de cisapridă. Aceasta determină prelungirea intervalului QT și aritmii cardiace incluzând tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și “torsada vârfurilor”. Efecte similare s-au observat la pacienții care utilizează concomitent claritromicină și pimozidă (vezi pct.4.3).

S-a raportat influențarea metabolismului terfenadinei de către macrolide determinând astfel concentrații plasmatiche crescute ale terfenadinei, care au fost asociate ocazional 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, administrarea concomitentă a claritromicinei și terfenadinei a determinat o creștere de 2-3 ori a concentrației plasmatiche a metabolitului acid al terfenadinei și o prelungire a intervalului QT fără a determina efecte clinice detectabile. Efecte similare au fost observate la administrarea concomitentă de astemizol și alte macrolide.

##### Ergotamină/dihidroergotamină

Rapoartele de după punerea pe piață arată că administrarea concomitentă a claritromicinei cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu toxicitate acută la ergot caracterizată prin vasospasm și ischemie a extremităților și a altor țesuturi, incluzând sistemul nervos central. Este contraindicată administrarea concomitentă a claritromicinei cu aceste medicamente (vezi pct.4.3).

##### Midazolam administrat oral

La administrarea concomitentă de midazolam și claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC a midazolamului a crescut de 7 ori după administrare orală. Este contraindicată administrarea orală în același timp a midazolamului și claritromicinei (vezi pct. 4.3).

##### Inhibitori HMG-CoA reductazei (statine)

Administrarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3) este contraindicată deoarece aceste statine sunt metabolizate extensiv prin intermediul citocromului CYP3A4, iar tratamentul concomitent cu claritromicină crește concentrația plasmatică a acestora, determinând creșterea riscului de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Au fost primite rapoarte cu privire la rabdomioliza pentru pacienții care utilizează claritromicina concomitent cu aceste statine. Dacă

tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, tratamentul cu lovastatină sau simvastatină trebuie întrerupt pe parcursul tratamentului.

Se recomandă prudența atunci când se prescrie claritromicina cu statine. În situațiile în care utilizarea concomitentă de claritromicină și statine nu poate fi evitată, se recomandă prescrierea celei mai mici doze înregistrate de statine. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine care nu este metabolizată prin intermediul CYP3A4 (de exemplu fluvastatina). Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele miopatiei.

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

### **Efectul altor medicamente asupra claritromicinei**

Medicamentele care sunt inductori ai enzimei CYP3A4 (de exemplu rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, sunătoare) pot induce metabolismul claritromicinei. Acest fapt poate determina concentrații subterapeutice ale claritromicinei determinând o reducere a eficacității. Prin urmare, poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale inductorului enzimei CYP3A4, care poate fi crescută datorită inhibării CYP3A4 de către claritromicină (vezi de asemenea informațiile relevante referitoare la medicament pentru administrarea de inhibitori ai CYP3A4).

Administrarea concomitentă de rifabutină și claritromicină a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de rifabutină și claritromicină, precum și un risc crescut pentru uveită.

Se știe sau se presupune că următoarele substanțe active afectează concentrația plasmatică circulantă a claritromicinei; este necesară ajustarea dozei de claritromicină sau metode alternative de tratament.

#### Efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină

Inductorii puternici ai metabolismului mediat prin sistemul citocromul P450 cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină pot accelera metabolismul claritromicinei și prin urmare reduce concentrațiile plasmatice de claritromicină, în timp ce vor crește concentrațiile 14-OH-claritromicinei, un metabolit de asemenea microbiologic activ. Deoarece activitatea microbiologică a claritromicinei și a 14-OH-claritromicinei este diferită pentru bacterii diferite, efectul terapeutic dorit poate fi afectat pe parcursul administrării concomitente a claritromicinei și a inductorilor enzimatici.

#### Etravirină

Etravirina a scăzut expunerea la claritromicină, cu toate acestea concentrațiile metabolitului activ 14-OH-claritromicină au crescut. Deoarece 14-OH-claritromicină a redus activitatea față de *Mycobacterium avium* complex (MAC), activitatea generală împotriva acestui patogen poate fi modificată; prin urmare trebuie luate în considerare alternative ale claritromicinei pentru tratamentul MAC.

#### Fluconazol

Administrarea concomitentă de fluconazol 200 mg zilnic și claritromicină 500 mg de două ori pe zi la 21 voluntari sănătoși a determinat creșterea concentrației minime a claritromicinei la starea de echilibru ( $C_{min}$ ) și a ariei de sub curbă (ASC) cu 33% și respectiv 18%. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru pentru metabolitul activ 14-OH-claritromicină nu au fost afectate semnificativ de administrarea concomitentă a fluconazolului. 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 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  $Cl_{Cr}$  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.

Reduceri similare ale dozelor trebuie avute în vedere la pacienții cu funcție renală redusă atunci când se utilizează ritonavir ca stimulator farmacocinetic împreună cu alți inhibitori ai proteazelor HIV incluzând atazanavir și saquinavir (vezi pct de mai jos, interacțiuni medicamentoase bi-direcționale).

## **Efectul claritromicinei asupra altor medicamente**

### Interacțiuni realizate prin intermediul CYP3A

Administrarea claritromicinei, cunoscută ca inhibitor CYP3A și un medicament metabolizat primar prin intermediul CYP3A se poate asocia cu creșterea concentrației medicamentului care poate determina deopotrivă creșterea sau prelungirea efectului terapeutic și a reacțiilor adverse ale medicamentului administrat concomitent.

Utilizarea claritromicinei este contraindicată la pacienții cărora li se administrează substraturile CYP3A astemizol, cisapridă, domperidonă, pimoizidă și terfenadină datorită riscului de prelungire a intervalului QT și aritmiilor cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3 și 4.4). Utilizarea claritromicinei este, de asemenea, contraindicată concomitent cu alcaloizi din ergot, midazolam administrat oral, inhibitori ai HMG CoA reductazei metabolizați în principal CYP3A4 (de exemplu: lovastatin și simvastatin), colchicină, ticagrelor și ranolazină (vezi pct. 4.3).

Claritromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează tratament cu alte medicamente cunoscute ca fiind substraturi pentru enzima CYP3A, în special în cazul unor limite de siguranță înguste ale substratului CYP3A (de exemplu carbamazepina) și/sau dacă substratul este intens metabolizat prin intermediul acestei enzime.

La pacienții cărora li se administrează concomitent claritromicină trebuie avută în vedere reducerea dozelor, și, dacă este posibil, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale medicamentului metabolizat primar prin intermediul CYP3A. Se cunoaște sau se presupune că următoarele medicamente sau clase de medicamente sunt metabolizate prin intermediul aceleiași izoenzime CYP3A : alprazolam, carbamazepină, cilostazol, ciclosporină, disopiramidă, ibrutinib, metilprednisolon, midazolam (intravenos), omeprazol, anticoagulante orale (de exemplu warfarină, rivaroxaban, apixaban), antipsihotice atipice (de exemplu quetiapină), chinidină, rifabutină, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam și vinblastină, dar această listă nu este completă. Medicamente care interacționează printr-un mecanism similar prin intermediul altor izoenzime din cadrul citocromului P450 sunt fenitoina, teofilina și valproatul.

### Anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)

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

### Antiaritmice

După punerea pe piață a fost raportată torsada vârfurilor, care a apărut în urma administrării concomitente de claritromicină și chinidină sau disopiramidă. Pe parcursul administrării concomitente de claritromicină cu aceste medicamente, ECG trebuie monitorizată pentru prelungirea intervalului



QT. În timpul tratamentului cu claritromicină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale chinidinei și disopiramidei.

După punerea pe piață a fost raportată hipoglicemia, în urma administrării doncomitente de claritromicină și disopiramidă. Prin urmare, în cazul administrării concomitente de claritromicină și disopiramidă trebuie monitorizate nivelurile de glucoză din sânge.

#### Antidiabetice orale/Insulină

În cazul anumitor antidiabetice, precum nateglinidă și redaglinidă, tunci când sunt administrate concomitent cu claritromicina poate determina inhibarea enzimei CYP3A4 de către claritromicină și hipoglicemie. Este recomandată monitorizarea atentă a glucozei.

#### Omeprazol

Claritromicina (500 mg la fiecare 8 ore) s-a administrat în asociere cu omeprazol (40 mg zilnic) la voluntari tineri sănătoși. Concentrații plasmatice în starea de echilibru pentru omeprazol au crescut ( $C_{max}$ , ASC<sub>0-24</sub>) și  $t_{1/2}$  au crescut cu 30%, 89% și respectiv 34%) în cazul administrării concomitente de claritromicină. Valoarea medie pentru 24 de ore a pH-ului gastric a fost de 5,2 la administrarea omeprazolului în monoterapie și 5,7 la administrarea concomitentă de omeprazol și claritromicină.

#### Sildenafil, tadalafil și vardenafil

Oricare dintre acești inhibitori ai fosfodiesterazei este metabolizat, cel puțin în parte de CYP3A și CYP3A poate fi inhibat prin administrarea concomitentă de claritromicină. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil poate determina creșterea expunerii inhibitorilor de fosfodiesterază. Trebuie avută în vedere posibilitatea reducerii dozei de sildenafil, tadalafil și vardenafil la administrarea concomitentă a acestora cu claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

Rezultatele studiilor clinice arată o creștere moderată dar semnificativă clinic ( $p \leq 0,05$ ) a concentrației plasmatice de teofilină sau carbamazepină la administrarea concomitentă a fiecăruia dintre aceste medicamente cu claritromicină. Trebuie avută în vedere reducerea dozei.

#### Tolterodină

Calea principală de metabolizare pentru tolterodină este prin intermediul isoformei 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Cu toate acestea, într-o categorie de pacienți fără CYP2D6, calea metabolizării este prin intermediul CYP3A. La această categorie, inhibarea CYP3A determină o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de tolterodină. O reducere a dozei de tolterodină poate fi necesară în cazul inhibitorilor CYP3A, cum este claritromicina la persoanele cu activitate enzimatică lentă.

#### Triazolobenzodiazepine (de exemplu alprazolam, midazolam, triazolam)

În cazul administrării midazolamului cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC pentru midazolam a crescut de 2,7 ori după administrarea intravenoasă de midazolam și de 7 ori după administrarea orală. Administrarea concomitentă de midazolam oral și claritromicină trebuie evitată. Dacă se administrează midazolam intravenos cu claritromicină, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a permite ajustarea dozei. Prin administrarea substanței active midazolam pe cale oromucozală se poate ocoli eliminarea pre-sistemică a substanței active ducând la o interacțiune similară cu cea observată după administrarea midazolamului intravenos mai degrabă decât cea observată după administrarea orală. Aceleași precauții trebuie aplicate și altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul enzimei CYP3A4, inclusiv triazolam și alprazolam. Pentru benzodiazepinele care nu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 prin eliminare (temazepam, nitrazepam, lorazepam) o interacțiune importantă din punct de vedere clinic cu claritromicina este puțin probabilă.

În urma utilizării concomitente de claritromicină și triazolam au existat rapoarte după punerea pe piață de interacțiuni medicamentoase și efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu somnolență și confuzie). Se recomandă monitorizarea pacientului pentru efecte farmacologice crescute asupra SNC.

### **Alte interacțiuni medicamentoase**

#### Aminoglicozide

Se recomandă prudență în urma administrării concomitente de claritromicină cu alte medicamente ototoxice, în special cu aminoglicozide. Vezi pct. 4.4.

#### Colchicină

Colchicina este substrat pentru CYP3A și transportorul de eflux, glicoproteina P. Claritromicina și alte macrolide inhibă CYP3A și PGp. La administrarea concomitentă a claritromicinei și colchicinei, inhibarea PGp și/sau a CYP3A de către claritromicină poate determina creșterea expunerii la colchicină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Digoxină

Digoxina se crede a fi un substrat pentru transportorul de eflux, glicoproteina P. Claritromicina inhibă PGp. La administrarea concomitentă a claritromicinei și digoxinei inhibarea PGp de către claritromicină poate determina creșterea expunerii pentru digoxină. În timpul supravegherii de după punerea pe piață s-au raportat de asemenea creșteri ale concentrațiilor plasmatice de digoxină la pacienții cărora li se administrează concomitent claritromicină și digoxină. Unii pacienți au prezentat semne clinice caracteristice toxicității la digoxină, incluzând aritmii cu potențial letal. Concentrațiile plasmatice ale digoxinei trebuie monitorizate cu prudență pe parcursul tratamentului concomitent cu digoxină și claritromicină.

#### Zidovudină

Administrarea orală concomitentă de claritromicină comprimate și zidovudină la pacienții adulți infectați cu HIV poate determina o scădere a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Deoarece claritromicina interferează cu absorbția simultană a zidovudinei administrată oral, această interacțiune trebuie evitată prin spațializarea administrărilor de claritromicină și zidovudină prin intercalarea unui interval de 4 ore între medicamente. Această interacțiune pare să nu existe la copiii infectați cu HIV care utilizează suspensie de claritromicină împreună cu zidovudină sau dideoxinozină. Această interacțiune este puțin probabilă la administrarea claritromicinei prin perfuzie intravenoasă.

#### Fenitoină și valproat

Au existat raportări spontane sau publicate de interacțiuni ale inhibitorilor CYP3A, incluzând claritromicina cu medicamente care se cunosc a nu fi metabolizate prin intermediul CYP3A (de exemplu fenitoină și valproat). Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente la administrarea concomitentă cu claritromicină. S-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice.

### **Interacțiuni medicamentoase bidirecționale**

#### Atazanavir

Claritromicina și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori pentru CYP3A și există dovezi ale interacțiunilor medicamentoase bidirecționale. Administrarea concomitentă a claritromicinei (500 mg de două ori pe zi) și atazanavir (400 mg o dată pe zi) a determinat o creștere de 2 ori a expunerii pentru claritromicină și o scădere cu 70% a expunerii pentru 14-OH-claritromicină, cu o creștere de 28% a ASC pentru atazanavir. Datorită indexului terapeutic larg al claritromicinei, nu este necesară nicio reducere a dozei la pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu funcție renală moderat

afectată (clearance al creatininei 30-60 ml/min) doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%. La pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%, utilizând o formă farmaceutică adecvată de claritromicină.

Dozele de claritromicină mai mari de 1000 mg pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitorii de proteaze.

#### Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă prudența în cazul administrării concomitente de claritromicină și blocante ale canalelor de calciu metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu verapamil, amlodipină, diltiazem) datorită riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice ale claritromicinei și ale blocantelor canalelor de calciu pot crește ca urmare a interacțiunii. La pacienții care utilizează concomitent claritromicină și verapamil au fost observate hipotensiunea arterială, bradiaritmia și acidoza lactică.

#### Itraconazol

Claritromicina și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori ai enzimei CYP3A, determinând interacțiune medicamentoasă bidirecțională. Claritromicina poate crește concentrația plasmatică a itraconazolului, în timp ce itraconazolul poate crește concentrația plasmatică a claritromicinei. Pacienții care utilizează concomitent claritromicină și itraconazol trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale efectelor farmacologice crescute sau prelungite.

#### Saquinavir

Claritromicina și saquinavir sunt substraturi și inhibitori ai enzimei CYP3A, evidențiind astfel interacțiune medicamentoasă bidirecțională. Administrarea concomitentă a claritromicinei (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule moi, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși a determinat valori mai mari în starea de echilibru ale valorilor ASC și C<sub>max</sub> cu 177% și 187% comparativ cu saquinavir în monoterapie. Valorile ASC și C<sub>max</sub> al claritromicinei au fost cu aproximativ 40% mai mari comparativ cu claritromicina în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a celor două medicamente pentru perioade de timp determinate cu formule studiate. Observațiile obținute în studiile de interacțiune efectuate cu capsule moi pot să nu fie reprezentative pentru cele observate cu capsule de saquinavir. Observațiile obținute din studiile de interacțiune efectuate cu saquinavir în monoterapie pot să nu fie reprezentative pentru efectele observate în tratamentul cu saquinavir/ritonavir. La administrarea concomitentă a saquinavir cu ritonavir, trebuie acordată atenție la efectele ritonavirului asupra claritromicinei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Nu a fost stabilită siguranța claritromicinei pentru utilizarea în timpul sarcinii. Pe baza rezultatelor variabile obținute în urma studiilor efectuate la animale și pe baza experienței la oameni, nu poate fi exclusă posibilitatea unor efecte 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 este recomandată utilizarea pe parcursul sarcinii fără o evaluare atentă a beneficiilor/riscurilor.

### **Alăptarea**

Nu a fost stabilită siguranța claritromicinei pentru utilizarea în timpul alăptării. Claritromicina se excretă în laptele uman în cantități mici. Se estimează că un sugar alăptat exclusiv cu lapte matern ar primi aproximativ 1,7% din doza de claritromicină ajustată în funcție de greutatea mamei.

### Fertilitatea

Nu există studii despre efectul claritromicinei asupra fertilității la oameni. Studiile pe șobolani nu au evidențiat efecte dăunătoare privind fertilitatea.

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

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul claritromicinei asupra capacității de a conduce și de a folosi mașini. Trebuie luată în considerare posibila apariție a amețelilor, vertijului, confuziei și dezorientării, care poate să apară în urma medicației, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Scăderea acuității vizuale și vederea încețoșată pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

### 4.8 Reacții adverse

#### a. Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse aflate în relație cu tratamentul cu claritromicină atât la adulți cât și la copii și adolescenți sunt durerea abdominală, diareea, greața, vărsăturile și alterarea gustului. Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare ca intensitate și sunt asemănătoare cu profilul de siguranță al antibioticelor macrolide (vezi pct.b din pct 4.8).

Nu a existat o diferență semnificativă a incidenței reacțiilor adverse gastro-intestinale pe parcursul studiilor clinice la pacienții cu sau fără infecții micobacteriene preexistente.

#### b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă tabelară

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse raportate în studiile clinice și din experiența după punerea pe piață pentru 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 a fi asociate claritromicinei sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, iar frecvența folosește următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1,000$  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	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută* (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Infecții și infestări			Celulită <sup>1</sup> , candidoză, gastroenterită <sup>2</sup> , infecție <sup>3</sup> , infecție vaginală	Colită pseudomembranoasă, erizipel
Tulburări hematologice și			Leucopenie, neutropenie <sup>4</sup> ,	Agranulocitoză, trombocitopenie

limfatice			trombocitemie <sup>3</sup> , eozinofilie <sup>4</sup>	
Tulburări ale sistemului imunitar <sup>5</sup>			Reacții anafilactoide <sup>1</sup> , hipersensibilitate	Reacții anafilactice, edem angioneurotic
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie, apetit alimentar redus	
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, nervozitate <sup>3</sup>	Tulburări psihotice, stare confuzională, depersonalizare, depresie, manie dezorientare, halucinații, vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie, cefalee	Pierdere a conștienței <sup>1</sup> , diskinezie <sup>1</sup> , amețeli, somnolență <sup>6</sup> , tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezie
Tulburări oculare				Scăderea acuității vizuale, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, afectare a auzului, tinitus	Surditate
Tulburări cardiace			Infarct miocardic <sup>1</sup> , fibrilație atrială <sup>1</sup> , prelungirea intervalului QT <sup>1</sup> , extrasistole <sup>1</sup> , palpitații	Torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară fibrilație ventriculară
Tulburări vasculare		Vasodilatație <sup>1</sup>		Hemoragie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolism pulmonar <sup>1</sup>	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, vărsături, dispepsie, greață, durere abdominală	Esofagită <sup>1</sup> , boală de reflux gastroesofagian <sup>2</sup> , gastrită, proctalgie <sup>2</sup> , stomatită, glosită, distensie abdominală <sup>4</sup> , constipație, xerostomie, eructație, flatulență	Pancreatită acută, modificări de culoare ale limbii și dinților
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice	Colestază <sup>4</sup> , hepatită <sup>4</sup> , creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei, creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei, creștere a valorii serice a	Insuficiență hepatică, icter hepatocelular

			gama- glutamiltransferazei <sup>4</sup>	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat		Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză	Dermatită buloasă <sup>1</sup> , prurit, urticarie, erupții cutanate maculo-papulare <sup>3</sup>	Sindrom Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>5</sup> , erupție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee, reacție adverse cutanate severe (de exemplu pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA))
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Spasme musculare <sup>3</sup> , rigiditate musculoscheletică <sup>1</sup> , mialgie <sup>2</sup>	Rabdomioliză <sup>2, 6</sup> , miopatie
Tulburări renale și urinare			Creșterea creatininemiei <sup>1</sup> , creșterea uremiei <sup>1</sup>	Insuficiență renală. Nefrită interstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Flebită la nivelul locului de injectare <sup>1</sup>	Durere la locul puncției <sup>1</sup> , inflamație la nivelul locului de injectare <sup>1</sup>	Stare generală de rău <sup>4</sup> , pirexie <sup>3</sup> , astenie, durere toracică <sup>4</sup> , frisoane <sup>4</sup> , fatigabilitate <sup>4</sup>	
Investigații diagnostice			Valori anormale ale albuminei și globulinei <sup>1</sup> , creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline <sup>4</sup> , creștere a concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei <sup>4</sup>	Creștere a INR, prelungirea timpului de protrombină, modificări de culoare a urinei

<sup>1</sup> Reacții adverse raportate numai pentru forma farmaceutică pulbere pentru soluție injectabilă

<sup>2</sup> Reacții adverse raportate numai pentru forma farmaceutică comprimate cu eliberare prelungită

<sup>3</sup> Reacții adverse raportate numai pentru forma farmaceutică granule pentru suspensie orală

<sup>4</sup> Reacții adverse raportate numai pentru forma farmaceutică comprimate cu eliberare imediată

<sup>5, 6</sup> Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate

\*Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibilă estimarea exactă a frecvenței acestora sau stabilirea unei relații de cauzalitate cu expunerea la medicamente. Expunerea pacienților la tratament cu claritromicină este estimată a fi mai mare de 1 miliard de zile de tratament.

### **c. Descrierea reacțiilor adverse selectate**

Flebita la locul de injectare, durerea la locul de injectare, durerea la locul puncției și inflamație la locul de injectare sunt specifice pentru claritromicina administrată pe cale intravenoasă.

În unele raportări referitoare la rabdomioliză, claritromicina a fost administrată concomitent cu statine, fibrați, colchicină și alopurinol (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Au existat raportări de după punerea pe piață a unor interacțiuni medicamentoase și efecte asupra SNC (de exemplu somnolență și confuzie) la utilizarea concomitentă de claritromicină și triazolam. Se sugerează monitorizarea pacienților pentru efecte farmacologice crescute asupra SNC (vezi pct.4.5).

Au existat cazuri rare de regăsire în scaun a claritromicinei administrată sub forma farmaceutică de comprimate cu eliberare prelungită, multe dintre acestea apărând la pacienți cu tulburări gastro-intestinale anatomice (inclusiv ileostomă sau colostomă) sau funcționale, cu timp scurt de tranzit gastro-intestinal. În mai multe raportări, reziduurile din comprimate au apărut în diaree. Se recomandă ca pacienților care prezintă reziduuri din comprimate în scaun și la care nu există nicio îmbunătățire a stării de sănătate să li se administreze claritromicină sub o altă formă farmaceutică (de exemplu, suspensie) sau un alt antibiotic.

Grupe speciale de pacienți: reacțiile adverse la pacienții imunocompromiși (vezi pct. e)

#### ***d. Copii și adolescenți***

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani au fost efectuate studii clinice utilizând claritromicină suspensie. Prin urmare copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să utilizeze claritromicină suspensie. Nu există informații suficiente pentru a recomanda o schemă terapeutică pentru administrarea intravenoasă de claritromicină la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele de la adulți.

#### ***e. Alte grupe speciale de pacienți***

##### *Pacienți imunocompromiși*

În SIDA și la alți pacienți imunocompromiși aflați în tratament pentru infecții micobacteriene cu doze mari de claritromicină pentru perioade lungi de timp, a fost dificil să se identifice reacțiile adverse posibil asociate cu administrarea de claritromicină de cele determinate de SIDA sau de afecțiunea intercurrentă.

La pacienții adulți tratați cu claritromicină în doză de 1000 mg și 2000 mg cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost greața, vărsăturile, afectarea gustului, durere abdominală, diaree, erupție cutanată tranzitorie, flatulență, cefalee, constipație, afectare a auzului, GOT și GPT crescute. Evenimentele cu frecvență scăzută sunt dispnee, insomnie și xerostomie. Incidența a fost comparabilă pentru pacienții tratați cu 1000 mg și 2000 mg dar a fost de obicei mai frecventă de 3-4 ori comparativ cu cea observată la pacienții cărora li s-au administrat doze zilnice de 4000 mg claritromicină.

La acești pacienți imunocompromiși evaluarea valorilor de laborator s-a realizat prin analiza valorilor aflate în afara limitelor normale (de exemplu extrem de mari sau limite scăzute) pentru testul specific. Pe baza acestor criterii 2-3% dintre pacienții tratați cu 1000 mg sau 2000 mg claritromicină zilnic au prezentat valori anormale ale GOT și GPT și număr modificat al leucocitelor și plachetelor. Un procent mic de pacienți din aceste grupe de dozare au prezentat de asemenea concentrații crescute ale ureei plasmatică. S-a observat o incidență mai mare a valorilor anormale a tuturor parametrilor, cu excepția leucocitelor, la pacienții cărora li s-au administrat 4000 mg 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

Rapoartele indică faptul că ingestia unei cantități mari de claritromicină poate determina simptome gastro-intestinale. Un pacient cu antecedente de afecțiune bipolară a ingerat 8 g de claritromicină și a prezentat alterarea statusului mintal, comportament paranoid, hipopotasemie și hipoxemie. Reacțiile adverse care însoțesc supradozajul trebuie tratate prin eliminare rapidă a medicamentului neabsorbit și măsuri suportive. Similar altor macrolide, nu se anticipează o modificare semnificativă a concentrațiilor plasmatică de claritromicină prin hemodializă sau dializă peritoneală. În caz de supradozaj, tratamentul cu claritromicină trebuie întrerupt și trebuie inițiate toate celelalte măsuri adecvate de susținere.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

##### Proprietăți generale

Grup farmacoterapeutic: Macrolide, cod ATC: J01FA09.

##### Mecanism de acțiune

Claritromicina, un derivat semi-sintetic al eritromicinei exercită acțiune antibacteriană prin legare de subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni și suprimă sinteza proteică.

Claritromicina are activitate bactericidă relevantă împotriva multor tulpini bacteriene aerobe și anaerobe gram-pozitiv și gram-negativ. Concentrația inhibitorie minimă a claritromicinei (CIM) este în general de două ori mai mică comparativ cu cea a eritromicinei.

Metabolitul 14-hidroxi al claritromicinei are, de asemenea, activitate antimicrobiană. CIM pentru acest metabolit este egal sau de două ori mai mare decât componentul principal cu excepția *Haemophilus influenzae* împotriva căruia metabolitul 14-hidroxi este de 1-2 ori mai activ decât componentul principal.

##### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Claritromicina este distribuită în cantitate mare în țesuturi și lichide. Datorită penetrării mari în țesuturi concentrațiile intracelulare sunt mai mari decât concentrațiile serice.

Cei mai importanți parametri farmacodinamici predictivi pentru activitatea macrolidelor nu sunt stabiliți. Timpul de deasupra CMI (T/CMI) este corelat cel mai bine cu eficacitatea claritromicinei, ținând cont de concentrațiile claritromicinei obținute în țesutul epitelial și pulmonar care sunt mai mari comparativ cu cele plasmatică, utilizând parametrii determinați pe baza concentrațiilor plasmatică, astfel încât răspunsul infecțiilor tractului respirator este eronat previzionat.

##### Mecanism de rezistență

Mecanismul de rezistență împotriva antibioticelor macrolidice include afectarea situsului țintă al antibioticului și se bazează pe modificarea și/sau efluxul antibioticului.

Dezvoltarea rezistenței poate fi mediată prin intermediul cromozomilor și plasmidelor. Bacteria rezistentă la macrolide generează enzime care determină metilarea adeninei reziduale a ARN ribozomal și consecutiv inhibă legarea antibioticului de ribozom.



Organismele rezistente la macrolide sunt în general rezistente și la lincosamide și streptogramina B, bazat pe metilarea situsului ribozomal de legare.

Claritromicina este de asemenea un inductor puternic al acestei enzime. În plus, macrolidele au acțiune bacteriostatică prin inhibarea peptidil-transferazei ribozomilor.

Rezistența încrucișată completă este prezentă între claritromicină, eritromicină și azitromicină. Staphylococci rezistenți la meticilină și la oxacilină și *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină sunt rezistenți la toate antibioticele beta-lactamice și macrolide cum este claritromicina.

### Valori critice

Următoarele valori critice pentru claritromicină care separă organismele sensibile de cele rezistente au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST)– 20.12.2010 (v 1.2)

Patogene	Valori critice dependente de specie pentru claritromicină <sup>B,C</sup>	
	Sensibile ≤ (mg/l)	Rezistente > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
Streptococi din grupul A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>	0,25	0,5
Alți streptococi	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Aerobi Gram-pozitiv (cu excepția <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Aerobi gram-negativ	-	-
Specii care nu au legătură cu punctele critice A	IE	IE

A. Valorile critice fără relație cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor FD/FC și sunt independente față de distribuția CIM pentru specii specifice. Acestea se pot utiliza numai pentru specii care nu sunt menționate în tabel. Cu toate acestea, datele farmacocinetice de calculare a valorilor critice pentru macrolide, lincosamide și streptogramină nu sunt clare.

B. Eritromicina poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea bacteriilor enumerate la alte macrolide (azitromicină, claritromicină și roxitromicină).

C. Claritromicina este utilizată pentru eradicarea *H.pylori* (CIM ≤0,25 mg/l pentru tulpinile sălbatice izolate).

D. Corelarea între CIM al macrolidelor pentru *H.influenzae* și efectul clinic este redusă. Prin urmare, valorile critice pentru macrolide și antibioticele asemănătoare au stabilit *H.influenzae* tipul sălbatică intermediar.

“IE” indică dovezi insuficiente pentru a stabili aceste specii ca ținte bune pentru tratamentul medicamentos.

Claritromicina este utilizată pentru eradicarea *H. pylori*; concentrația minimă inhibitorie (CMI) ≤0,25 μg/ml a fost stabilită ca valoare critică sensibilă de către Institutul pentru Standarde Clinice și de laborator (ISCL)

## Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și informațiile locale referitoare la rezistență sunt necesare, mai ales în tratamentul infecțiilor severe. Este necesar ca recomandarea unui expert să fie cerută atunci când prevalența locală a rezistenței face ca utilitatea unui medicament în mai multe feluri de infecții să fie discutabilă.

<b>Specii frecvent sensibile</b>
Microorganismе аerоbе grаm-pozitiv <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> grup F Microorganismе аerоbе grаm-negativ <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pateurella multocida</i> Аnаerоbі <i>Clostridium</i> spp., altul decât <i>C.difficile</i> Аlte microorganismе <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophilapsitacci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</b>
Microorganismе аerоbе grаm-pozitiv <i>Enterococcus</i> spp+ <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină și rezistent la meticilină+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus</i> Grup A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ Microorganismе аerоbе grаm-negativ <i>Haemophylus influenzae</i> \$ <i>Helicobacter pylori</i> Аnаerоbі <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/peptostreptococcus</i> spp.
<b>Organisme cu rezistență dobândită</b>
Microorganismе аerоbе grаm-pozitiv <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriacee</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Аnаerоbі <i>Fusobacterium</i> spp. Аlte microorganismе <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# ≥ 10% rezistență în cel puțin o țară din Uniunea Europeană

\* Specii pentru care s-a demonstrat eficiența medicamentelor în cadrul unor studii clinice (dacă sunt sensibile)

+ Indică speciile pentru care există rezistență mare (de exemplu mai mare de 50%) în una sau mai multe regiuni/țări/zona ale EU.

\$ Valori critice pentru macrolide și antibioticele înrudite au fost stabilite pentru a cataloga tulpina sălbatică de *H.influenzae* ca tip intermediar

### Alte informații

Susceptibilitatea și rezistența *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus* spp. la claritromicina poate fi determinată prin testarea eritromicinei. Experiența obținută din studiile clinice controlate și randomizate arată că asocierea claritromicinei 500 mg de două ori pe zi în asociere cu alt antibiotic de exemplu amoxicilină sau metronidazol și omeprazol (administrat în doza aprobată) pentru 7 zile a determinat eradicarea *H.pylori* în 80% dintre cazuri la pacienții cu ulcere duodenale. Conform așteptărilor, s-au observat valori scăzute ale ratei de eradicare la pacienții cu *H pylori* rezistent la metronidazol. Prin urmare, pentru a se obține un regim adecvat de tratament pentru eradicarea *H.pylori* trebuie să se țină cont de prevalența rezistenței și de ghidurile terapeutice locale. În plus, la pacienții cu infecții persistente pentru stabilirea unui regim terapeutic nou trebuie să se țină cont de posibilitatea dezvoltării rezistenței secundare la un medicament antimicrobian (la pacienții cu tulpini primar sensibile).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală claritromicina se absoarbe bine și rapid la nivelul tractului gastro-intestinal – primar la nivelul jejunului – și este metabolizată intens la nivelul primului pasaj hepatic.

Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de claritromicină de 250 mg este de aproximativ 50%.

Alimentele întârzie ușor absorbția dar nu afectează nivelul de biodisponibilitate. Prin urmare comprimatele de claritromicină se pot administra independent de mese. Datorită structurii chimice (6-OH-metileritromicină) claritromicina este relativ rezistentă la degradarea acidă de la nivelul stomacului. S-au observat concentrații plasmatice maxime de 1-2 μg/ml claritromicină după administrarea unei doze orale de 250 mg de două ori pe zi la adulți. După administrarea unei doze orale de 500 mg de două ori pe zi concentrațiile plasmatice maxime au fost de 2,8 μg/ml.

După administrarea a 250 mg claritromicină de două ori pe zi, metabolitul activ 14-hidroxi a avut concentrația plasmatică de 0,6 μg/ml. Starea de echilibru se obține după 2 zile de tratament.

### Distribuție

Claritromicina se distribuie ușor în compartimente diferite, cu volume diferite de distribuție de 200-400 l. În anumite țesuturi concentrațiile claritromicinei sunt de câteva ori mai mari comparativ cu cele circulante. S-au observat concentrații crescute la nivelul amigdalelor și țesutului pulmonar.

Claritromicina traversează de asemenea mucoasa gastrică.

La valorile terapeutice claritromicina se leagă în proporție de aproximativ 70% de proteinele plasmatice.

### Biotransformare și eliminare

Claritromicina este metabolizată rapid în proporție mare la nivel hepatic. Metabolizarea la nivel hepatic se realizează prin intermediul sistemului citocromului P450. Sunt descriși trei metaboliți: N-demetil claritromicină, decladinosil claritromicină și 14-hidroxi-claritromicină.

Farmacocinetica claritromicinei nu este liniară datorită saturației metabolismului hepatic la doze mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 2-4 ore după administrarea de claritromicină 250 mg de două ori pe zi la 5 ore după administrarea de claritromicină 500 mg de două ori pe zi. Timpul de înjumătățire plasmatică a metabolitului activ 14-hidroxi este cuprins între 5 și 6 ore după administrarea a 250 mg claritromicină de două ori pe zi.

Aproximativ 20-40% din claritromicină se excretă nemetabolizată ca substanță activă prin urină. Acest procent crește odată cu creșterea dozei. Suplimentar se mai excretă în urină în procent de 10-15% ca 14-hidroxi metabolit. Restul se excretă prin fecale. În insuficiența renală concentrațiile plasmatice ale claritromicinei cresc, în cazul în care doza nu este scăzută. Clearance-ul plasmatic total a fost estimat la aproximativ 700 ml/min (11,7 ml/s), cu un clearance renal de aproximativ 170 ml/min (2,8 ml/s).

#### *Grupe speciale de pacienți*

Insuficiența renală: scăderea funcției renale în insuficiența renală determină creșterea concentrațiilor plasmatice pentru claritromicină și pentru metabolitul activ.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Într-un studiu de 4 săptămâni efectuat la animale s-a observat că toxicitatea claritromicinei depinde de doză și de durata tratamentului. La toate speciile, primele semne de toxicitate s-au observat la nivel hepatic, unde leziunile au apărut la câini și maimuțe în decurs de 14 zile. Concentrațiile expunerii sistemice datorate acestei toxicități nu se cunosc în detaliu dar dozele toxice (300 mg/kg/zi) au fost mult mai mari decât dozele terapeutice recomandate la om. Alte țesuturi afectate sunt stomacul, timusul și alte țesuturi limfaticе, precum și rinichii. La doze apropiate de cele terapeutice la câine au fost prezente roșeață conjunctivală și lăcrimare. La doze de 400 mg/kg/zi unii câini și unele maimuțe au prezentat opacitate corneană și/sau edem. Studiile *in vivo* și *in vitro* nu au evidențiat potențial genotoxic pentru claritromicină.

Nu s-au observat efecte mutagene în studiile *in vivo* și *in vitro* cu claritromicină.

Studiile de toxicitate asupra reproducerii au arătat că administrarea claritromicinei la doze duble față de doza clinică la iepure (iv) și de 10 ori doza clinică la maimuță (po) au determinat o incidență crescută pentru avortul spontan. Aceste doze sunt în relație cu toxicitatea maternă. În studiile la șobolan nu s-a observat embriotoxicitate și teratogenitate. Oricum, în două studii efectuate la șobolan cu doze de 150 mg/kg/zi s-au observat malformații cardiovasculare. La șoarece la doze de 70 de ori doza clinică a apărut palatoschizis cu incidență variabilă (3-30%).

S-a observat prezența claritromicinei în laptele animalelor.

La șoarecii și șobolanii cu vârsta de 3 zile, valorile LD<sub>50</sub> au fost de aproximativ jumătate din cele observate la adulți.

Animalele tinere au prezentat profiluri similare ale toxicității cu animalele mature, cu toate că în unele studii s-a raportat nefrotoxicitate crescută la nou-născuți. La animalele tinere s-a observat reducere a eritrocitelor, plachetelor și a leucocitelor.

Claritromicina nu a fost testată pentru carcinogenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatelor:

Croscarmeloză sodică (E 468)  
Celuloză microcristalină (E 460)  
Povidonă  
Stearat de magneziu (E 572)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)  
Talc (E 553b)

#### Filmul comprimatelor:

Hipromeloză (E 464)  
Propilenglicol (E 1520)  
Dioxid de titan (E 171)  
Hidroxipropilceluloză (E 463)  
Oleat de sorbitol (E 494)  
Galben de chinolină (E 104)  
Vanilină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere PVC/PVDC-Aluminiu

Mărimi de ambalaj

Lekoklar 250 mg comprimate filmate: 7, 10, 12, 14, 21 comprimate filmate

Lekoklar 500 mg comprimate filmate: 7, 10, 14, 21 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,

București, România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ**

Lekoklar 250 mg comprimate filmate  
10695/2018/01-05

Lekoklar 500 mg comprimate filmate  
10696/2018/01-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024