

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Klabax 250 mg/5 ml granule pentru suspensie orală

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de suspensie reconstituită conțin claritromicină 250 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare 5 ml suspensie reconstituită conțin zahăr 2889 mg și aspartam 1 mg.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml de suspensie.

Acest medicament conține benzoat de sodiu 10 mg per 5 ml de suspensie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală

Pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Klabax este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.

Klabax este indicat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme sensibile.

Indicațiile includ:

- Faringită bacteriană
- Otită medie acută
- Sinuzită bacteriană acută
- Exacerbarea bacteriană acută a bronșitei cronice
- Pneumonie ușoară până la moderată dobândită din comunitate
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, de severitate ușoară până la moderată, de exemplu, foliculită, celulită și erizipel.

Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Pacienți copii cu vârsta sub 12 ani*

Au fost efectuate studii clinice cu suspensie de claritromicină pentru utilizare pediatrică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să utilizeze suspensie de claritromicină pentru utilizare pediatrică.

Doze recomandate și scheme de administrare:

Durata obișnuită a tratamentului este cuprinsă între 5 și 10 zile, în funcție de agentul patogen implicat și de severitatea afecțiunii. Doza zilnică recomandată de Klabax 250 mg/5 ml granule pentru suspensie orală la copii este indicată în tabelul de mai jos și se bazează pe o schemă de administrare de 7,5 mg/kg de două ori pe zi, până la o doză maximă de 500 mg de două ori pe zi.

#### DOZE LA COPII

<b>Doze în funcție de greutatea corporală (kg)</b>		
<b><i>Greutatea* (kg)</i></b>	<b><i>Vârsta aproximativă (ani)</i></b>	<b><i>Doze (ml) de două ori pe zi</i></b>
8 - 11	1 - 2	1,25
12 - 19	3 - 6	2,5
20 - 29	7 - 9	3,75
30 - 40	10 - 12	5,00

\*Doza la copiii < 8 kg trebuie ajustată per kg greutate corporală: 0,15 ml/kg, de două ori pe zi (aproximativ 7,5 ml/kg de două ori pe zi)

#### Insuficiență renală

La copiii cu un clearance al creatininei sub 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>, doza de claritromicină trebuie redusă la jumătate, la 7,5 mg/kg pe zi.

Administrarea nu trebuie continuată pe o perioadă mai lungă de 14 zile la acești pacienți.

#### Mod de administrare

Înainte de administrare, granulele trebuie reconstituite cu apă până când formează o suspensie de culoare albă până la alb-gălbui.

Pentru administrarea după reconstituire se utilizează o seringă pentru administrare orală. Suspensia trebuie agitată bine înainte de fiecare utilizare.

Klabax poate fi administrat fără legătură cu mesele, deoarece alimentele nu afectează gradul de biodisponibilitate.

Klabax trebuie administrat de două ori pe zi, așa cum se recomandă în tabelul de mai sus. Dozele trebuie administrate la interval de 12 ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

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

Este contraindicată administrarea concomitentă de claritromicină și alcaloizi de ergot (de exemplu, ergotamină sau dihidroergotamină), întrucât poate cauza toxicitate la ergot (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă de claritromicină și midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă de claritromicină și oricare dintre următoarele substanțe active: astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină, întrucât poate duce la prelungirea intervalului QT și la aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

Este contraindicată administrarea concomitentă cu ticagrelor sau ranolazină.

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

Claritromicina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA-reductazei (statine) care sunt metabolizați extensiv de izoenzima CYP3A4 (lovastatină sau simvastatină) din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

La fel ca în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4, claritromicina nu trebuie utilizată la pacienții care utilizează colchicină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

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

Medicul nu trebuie să prescrie claritromicină femeilor gravide fără a evalua atent beneficiile și riscurile, mai ales în primele trei luni de sarcină (vezi pct. 4.6).

Claritromicina se metabolizează în principal la nivel hepatic. Prin urmare, este necesară precauție atunci când se administrează acest antibiotic la pacienți cu insuficiență hepatică.

Este necesară precauție și atunci când se administrează claritromicină la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

Disfuncție hepatică, incluzând creșterea enzimelor hepatice și hepatită hepatocelulară și/sau colestatică, cu sau fără icter, a fost raportată la tratamentul cu claritromicină. Această disfuncție hepatică poate fi severă și este de obicei reversibilă. S-au raportat cazuri de insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut o boală hepatică preexistentă sau să fi utilizat alte medicamente hepatotoxice. Pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul și să ia legătura cu medicul dacă apar semne și simptome de boală hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină de culoare închisă, prurit sau abdomen sensibil la atingere.

Colita pseudomembranoasă a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând macrolidele, iar severitatea poate varia de la ușoară până la cu risc vital. Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând claritromicina, iar severitatea poate varia de la diaree ușoară până la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene modifică flora normală a colonului, putând duce la proliferarea excesivă a *C. difficile*. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții care prezintă diaree în urma utilizării antibioticelor. Sunt necesare antecedente medicale detaliate, întrucât a fost raportată apariția DACD în interval de două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene. Prin urmare, trebuie să se aibă în vedere încetarea tratamentului cu claritromicină, indiferent de indicație. Trebuie efectuate teste microbiologice și trebuie inițiat un tratament adecvat. Trebuie evitate medicamentele care inhibă peristaltismul.

Au existat raportări după punerea pe piață privind toxicitatea la colchicină în urma utilizării concomitente a claritromicinei și colchicinei, în special la persoane vârstnice, unele cazuri apărând la pacienți cu insuficiență renală. La câțiva dintre acești pacienți au fost raportate decese (vezi pct. 4.5). Este contraindicată administrarea concomitentă a claritromicinei cu colchicina (vezi pct. 4.3).

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a claritromicinei și triazolobenzodiazepinelor, cum sunt triazolam și midazolam administrat pe cale intravenoasă sau bucofaringiană (vezi pct. 4.5).

### Reacții cardiovasculare

Intervalul QT prelungit reflectând efectele asupra repolarizării cardiace care creează riscul de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor, au fost observate în cazul tratamentului cu macrolide, inclusiv claritromicină (vezi pct. 4.8). Datorită riscului crescut de prelungire a intervalului QT și a aritmiilor ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), utilizarea claritromicinei este contraindicată: la pacienții care iau oricare dintre următoarele medicamente astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină; la pacienții cu hipokaliemie; și la pacienții cu antecedente de prelungire QT sau aritmie cardiacă ventriculară (vezi pct. 4.3).

În plus, claritromicina trebuie utilizată cu precauție în cele ce urmează;

- Pacienți cu boală arterială coronariană, insuficiență cardiacă severă, tulburări ale conducerii impulsurilor cardiace sau bradicardie relevantă din punct de vedere clinic.
- Pacienți care utilizează concomitent alte medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT altele decât medicamentele contraindicate.

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

Pneumonie: având în vedere rezistența emergentă a *Streptococcus pneumoniae* la macrolide, este importantă efectuarea testelor de sensibilitate atunci când se prescrie claritromicină pentru pneumonia dobândită din comunitate. În cazul pneumoniei dobândite din spital, claritromicina trebuie utilizată în combinație cu alte antibiotice adecvate.

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de severitate ușoară până la moderată: aceste infecții sunt cel mai frecvent cauzate de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, ambele putând fi rezistente la macrolide. Prin urmare, este importantă efectuarea testelor de sensibilitate. În cazurile în care nu se pot utiliza antibioticele beta-lactamice (de exemplu, alergii), alte antibiotice, cum este clindamicina, pot fi medicamentul de primă intenție. În prezent, se consideră că macrolidele au un rol în anumite cazuri de infecții cutanate și ale țesuturilor moi, cum sunt cele cauzate de *Corynebacterium minutissimum*, acnea vulgară, erizipel, și în situații în care nu se poate utiliza tratamentul cu penicilină.

În cazul reacțiilor de hipersensibilitate acute severe, cum sunt anafilaxia, reacțiile adverse cutanate severe (RACS) (de exemplu, pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA), sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și erupțiile cutanate la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)), tratamentul cu claritromicină trebuie încetat imediat și trebuie inițiat de urgență tratamentul adecvat.

Claritromicina trebuie utilizată cu precauție atunci când se administrează concomitent cu medicamente care induc enzimele citocromului CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai HMG-CoA-reductazei (statine): este contraindicată utilizarea concomitentă de claritromicină cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3). Este necesară precauție la prescrierea claritromicinei concomitent cu alte statine. Rabdomioliza a fost raportată la pacienții cărora li s-au administrat concomitent claritromicină și statine. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de miopatie.

În situațiile în care nu se poate evita utilizarea concomitentă a claritromicinei cu statine, se recomandă prescrierea celei mai mici doze recomandate de statină. Poate fi luată în considerare utilizarea unei statine care nu depinde de metabolizarea prin intermediul CYP3A (de exemplu, fluvastatină) (vezi pct. 4.5).

Medicamente hipoglicemiante orale/insulină: utilizarea concomitentă a claritromicinei cu medicamente hipoglicemiante orale (cum este sulfonilureea) 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 gravă și creșteri semnificative ale raportului internațional normalizat (INR) și ale timpului de protrombină în cazul administrării concomitente a claritromicinei cu warfarină (vezi pct. 4.5). INR și timpii de protrombină trebuie monitorizați frecvent atunci când pacienților li se administrează concomitent claritromicină și anticoagulante orale.

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).

Utilizarea pe termen lung poate, ca și în cazul altor antibiotice, să ducă la colonizarea cu un număr mare de bacterii și fungi nesensibile. Dacă apar suprainfecții, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

De asemenea, trebuie acordată atenție posibilității rezistenței încrucișate între claritromicină și alte medicamente macrolide, precum și lincomicina și clindamicina.

#### Sucroză (zahăr)

5 ml suspensie conține 2889 mg zahăr.

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Aspartam

Acest medicament conține 1 mg aspartam per fiecare 5 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie. Nu sunt disponibile date non-clinice sau clinice pentru a evalua utilizarea aspartamului la sugarii cu vârsta sub 12 săptămâni.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml de suspensie, adică practic „nu conține sodiu”.

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

**Utilizarea următoarelor substanțe active este strict contraindicată din cauza posibilității unor efecte severe ale interacțiunii substanțelor active:**

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

Au fost raportate concentrații plasmatice crescute de cisapridă la pacienții cărora li s-au administrat concomitent claritromicină și cisapridă. Acest lucru poate duce la prelungirea intervalului QT și la aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor. Au fost observate efecte similare la pacienții care utilizează concomitent claritromicină și pimozidă (vezi pct. 4.3).

A fost raportat faptul că macrolidele afectează metabolizarea terfenadinei, ducând la concentrații plasmatice crescute de terfenadină, care au fost asociate ocazional cu aritmii cardiace cum sunt prelungirea 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 creșterea de 2 până la 3 ori a concentrației serice a metabolitului acid al terfenadinei și la prelungirea intervalului QT, care nu a determinat niciun efect detectabil clinic. Au fost observate efecte similare în cazul administrării concomitente a astemizolului și a altor macrolide.

#### Lomitapidă

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

### Alcaloizi de ergot

Raportările de după punerea pe piață indică faptul că administrarea concomitentă de claritromicină cu ergotamină sau dihidroergotamină a fost asociată cu toxicitate acută la ergot, caracterizată prin vasospasm și ischemia extremităților și a altor țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Este contraindicată administrarea concomitentă de claritromicină cu alcaloizi de ergot (vezi pct. 4.3).

### Midazolam pe cale orală

În urma administrării concomitente de midazolam cu comprimate de claritromicină (500 mg de două ori pe zi), aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru midazolam a crescut de 7 ori, după administrarea orală de midazolam. Este contraindicată administrarea concomitentă de midazolam pe cale orală cu claritromicină (vezi pct. 4.3).

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

Este contraindicată utilizarea concomitentă a claritromicinei cu lovastatină sau simvastatină (vezi pct. 4.3), întrucât aceste statine sunt metabolizate extensiv de CYP3A4 și tratamentul concomitent cu claritromicină crește concentrațiile plasmatice ale acestora, crescând riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Au existat raportări de rabdomioliză la pacienții care au utilizat claritromicină concomitent cu aceste statine. Dacă tratamentul cu claritromicină nu poate fi evitat, terapia cu lovastatină sau simvastatină trebuie suspendată pe perioada curei de tratament.

Trebuie manifestată precauție în cazul prescrierii claritromicinei concomitent cu statine. În situațiile în care nu se poate evita utilizarea concomitentă a claritromicinei cu statine, se recomandă prescrierea celei mai mici doze recomandate de statină. Se poate lua în considerare utilizarea unei statine care nu depinde de metabolizarea prin intermediul CYP3A (de exemplu, fluvastatină). Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de miopatie.

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

Medicamentele care sunt inductori ai CYP3A (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare) pot induce metabolizarea claritromicinei. Aceasta poate duce la concentrații subterapeutice de claritromicină, determinând o eficacitate scăzută. În plus, poate fi necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale inductorului CYP3A, care pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către claritromicină (vezi și informațiile referitoare la medicament relevante pentru inhibitorul CYP3A4 administrat). Administrarea concomitentă a rifabutinei și claritromicinei a dus la creșterea concentrațiilor serice de rifabutină și scăderea concentrațiilor serice de claritromicină, asociate unui risc crescut de uveită.

Se știe sau se suspectează că următoarele substanțe active afectează concentrațiile circulante de claritromicină. Poate fi necesară ajustarea dozei de claritromicină sau luarea în considerare a unor tratamente alternative.

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

Inductorii puternici ai metabolizării prin intermediul citocromului P450, cum sunt efavirenz, nevirapină, rifampicină, rifabutină și rifapentină, pot accelera metabolizarea claritromicinei, prin urmare scăzând concentrațiile plasmatice de claritromicină și crescându-le pe cele ale 14-OH-claritromicinei, un metabolit care este și el activ microbiologic. Întrucât activitățile microbiologice ale claritromicinei și 14-OH-claritromicinei sunt diferite pentru bacterii diferite, efectul terapeutic dorit poate fi afectat în cazul administrării concomitente de claritromicină și inductori enzimatici.

### Etravirină

Expunerea la claritromicină a fost scăzută de etravirină, totuși, concentrația metabolitului activ, 14-OH-claritromicină, a fost crescută. Întrucât 14-OH-claritromicina are o activitate redusă față de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), activitatea per ansamblu împotriva acestui agent patogen poate fi modificată; prin urmare, trebuie luate în considerare alternative la terapia cu claritromicină în tratamentul MAC.

### Fluconazol

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

### Ritonavir

Un studiu farmacocinetic a demonstrat că administrarea concomitentă de ritonavir 200 mg o dată la opt ore și claritromicină 500 mg o dată la 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 de ritonavir. S-a observat o inhibare practic completă a formării de 14-OH-claritromicină. Pe baza indicelui terapeutic larg al claritromicinei, la pacienții cu funcție renală normală nu ar trebui să fie necesară reducerea dozei. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală trebuie avute în vedere următoarele ajustări ale dozei: la pacienții cu clearance-ul creatininei  $Cl_{Cr}$  cuprins între 30 și 60 ml/minut, doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%. La pacienții cu  $Cl_{Cr} < 30$  ml/minut, doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%. Dozele de claritromicină de peste 1 g/zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir.

Ajustări similare ale dozei trebuie luate în considerare la pacienții cu funcție renală redusă atunci când este utilizat ritonavir ca potențator farmacocinetic cu alți inhibitori de protează HIV, inclusiv atazanavir și saquinavir (a se vedea pct. de mai jos, Interacțiuni medicamentoase bidirecționale).

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

#### Interacțiuni mediate de CYP3A

Administrarea concomitentă de claritromicină, despre care se știe că inhibă CYP3A, și un medicament metabolizat în principal de către CYP3A, poate fi asociată cu creșteri ale concentrațiilor substanței active, care poate crește sau prelungi atât efectele terapeutice, cât și reacțiile adverse ale medicamentului administrat concomitent.

Utilizarea claritromicinei este contraindicată la pacienții cărora li se administrează substraturi CYP3A astemizol, cisapridă, domperidonă, pimozidă și terfenadină din cauza riscului de prelungire QT și aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsade de puncte (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

Este necesară precauție dacă claritromicina este administrată concomitent cu alte medicamente cunoscute a fi substraturi ale enzimei CYP3A, mai ales dacă substratul CYP3A are o marjă de siguranță îngustă (de exemplu, carbamazepina) și/sau substratul este extensiv metabolizat de către această enzimă. La pacienții la care se administrează concomitent claritromicină poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și, atunci când este posibil, la pacienții tratați concomitent cu claritromicină se impune monitorizarea îndeaproape a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A.

Medicamente sau clase de substanțe active sunt cunoscute sau suspectate a fi metabolizate de aceeași izoenzimă CYP3A (dar această listă nu este exhaustivă): 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.

Substanțele active care interacționează prin mecanisme similare, dar prin intermediul altor izoenzime din sistemul citocromului P450 includ fenitoina, teofilina și valproatul.

### Antiaritmice

Au existat raportări după punerea pe piață privind torsada vârfurilor apărută la utilizarea concomitentă de claritromicină și chinidină sau disopiramidă. În timpul administrării concomitente a claritromicinei cu aceste medicamente, se impune monitorizare electrocardiografică pentru depistarea prelungirii intervalului QT. Concentrațiile serice de chinidină și disopiramidă trebuie monitorizate în timpul tratamentului concomitent cu claritromicină.

De asemenea, au fost existat raportări de hipoglicemie după punerea pe piață la administrarea concomitentă de claritromicină și disopiramidă. Prin urmare, glicemia trebuie monitorizată în cazul administrării concomitente de claritromicină și disopiramidă.

### Medicamente hipoglicemiante orale/Insulină

Atunci când claritromicina este utilizată concomitent cu anumite medicamente hipoglicemiante, cum sunt nateglinida și repaglinida, poate fi implicată inhibarea enzimei CYP3A de către claritromicină și poate să apară hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

### 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).

### Omeprazol

Claritromicina (500 mg la interval de 8 ore) a fost administrată concomitent cu omeprazol (40 mg pe zi) la subiecți adulți sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru pentru omeprazol au fost crescute ( $C_{max}$ ,  $ASC_{0-24}$  și  $t_{1/2}$  au crescut cu 30%, 89% și respectiv 34%), în cazul administrării concomitente cu claritromicină. Valoarea medie pe 24 ore a pH-ului gastric 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 claritromicină.

### Sildenafil, tadalafil și vardenafil

Fiecare dintre acești inhibitori ai fosfodiesterazei este metabolizat, cel puțin în parte, de CYP3A, iar CYP3A poate fi inhibat de claritromicina administrată concomitent. Administrarea concomitentă a claritromicinei cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil ar duce, probabil, la creșterea expunerii la inhibitorul de fosfodiesterază. Trebuie luată în considerare reducerea dozelor de sildenafil, tadalafil și vardenafil atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu claritromicină.

### Teofilină, carbamazepină

Rezultatele studiilor clinice indică existența unei creșteri modeste, dar semnificative statistic ( $p \leq 0,05$ ), a concentrațiilor circulante de teofilină sau de carbamazepină atunci când oricare dintre aceste medicamente au fost administrate concomitent cu claritromicină. Poate fi necesar a se lua în considerare reducerea dozei.

### Tolterodină

Calea principală de metabolizare pentru tolterodină este prin intermediul izoformei 2D6 a citocromului P450 (CYP2D6). Cu toate acestea, într-un subgrup al populației care nu prezintă izoforma CYP2D6, calea de metabolizare identificată este prin CYP3A. În acest subgrup al populației, inhibarea CYP3A duce la concentrații serice de tolterodină semnificativ mai mari. Poate fi necesară o reducere a dozei de tolterodină în prezența inhibitorilor de CYP3A, cum este claritromicina, la grupa de pacienți slabi metabolizatori ai CYP2D6.

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

Atunci când midazolamul a fost administrat concomitent cu claritromicină comprimate (500 mg de două ori pe zi), ASC pentru midazolam a crescut de 2,7 ori în urma administrării intravenoase de midazolam. Dacă midazolamul este administrat concomitent, pe cale intravenoasă, cu claritromicină, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a permite ajustarea dozei. Administrarea bucofaringiană a



substanței active midazolam, care poate evita eliminarea presistemică a substanței active, va duce probabil la o interacțiune similară celei observate după administrarea intravenoasă, comparativ cu administrarea pe cale orală a midazolamului. Aceleași măsuri de precauție trebuie să se aplice, de asemenea, altor benzodiazepine metabolizate de CYP3A, inclusiv triazolamul și alprazolamul. Pentru benzodiazepinele care nu sunt dependente de CYP3A pentru eliminare (temazepan, nitrazepam, lorazepam), este improbabilă o interacțiune importantă semnificativă clinic cu claritromicina.

Au existat raportări după punerea pe piață de interacțiuni medicamentoase și de efecte asupra sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, somnolență și confuzie) la utilizarea concomitentă de claritromicină și triazolam. Este sugerată monitorizarea pacientului pentru efecte farmacologice crescute asupra SNC.

### **Alte interacțiuni medicamentoase**

#### Hidroxiclorochina și clorochina

Claritromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT cu potențial de a induce aritmie cardiacă, de ex. hidroxiclorochina și clorochina.

#### Colchicină

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

#### Digoxină

Digoxina este considerată un substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina-P (gp-P). Claritromicina este un inhibitor cunoscut al gp-P. Când claritromicina și digoxina sunt administrate concomitent, inhibarea gp-P de către claritromicină poate duce la creșterea expunerii la digoxină. De asemenea, în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate valori crescute ale concentrațiilor plasmatiche de digoxină la pacienții tratați cu claritromicină și digoxină concomitent. Unii pacienți au prezentat semne clinice compatibile cu toxicitatea la digoxină, inclusiv aritmii potențial letale. Concentrațiile serice de digoxină trebuie monitorizate cu atenție în timp ce pacienții sunt tratați cu digoxină și claritromicină simultan.

#### Zidovudină

Administrarea orală simultană a comprimatelor de claritromicină și zidovudină la pacienții adulți infectați cu HIV poate determina scăderea concentrațiilor plasmatiche ale zidovudinei la starea de echilibru. Întrucât claritromicina pare să interfereze cu absorbția de zidovudină atunci când aceasta din urmă este administrată simultan pe cale orală, această interacțiune poate fi evitată în mare parte prin eșalonarea administrării dozelor de claritromicină și zidovudină, pentru a permite un interval de 4 ore între fiecare medicament. Această interacțiune nu apare la pacienții copii și adolescenți infectați cu HIV la care se administrează claritromicină sub formă de suspensie concomitent cu zidovudină sau dideoxinozină. Această interacțiune este puțin probabilă atunci când claritromicina este administrată prin perfuzie intravenoasă.

#### Fenitoină și valproat

Au existat raportări spontane sau publicate de interacțiuni ale inhibitorilor CYP3A, inclusiv claritromicina, cu substanțe active care nu sunt considerate a fi metabolizate de CYP3A (de exemplu, fenitoină și valproat). Sunt recomandate determinări ale concentrațiilor serice pentru aceste medicamente atunci când sunt administrate concomitent cu claritromicina. Au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche.

### **Interacțiuni medicamentoase bidireționale**

#### Atazanavir

Atât claritromicina, cât și atazanavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și există dovezi ale unei interacțiuni medicamentoase bidireționale. 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-OH-claritromicină, cu o creștere de 28% a ASC pentru atazanavir. Pe baza indicelui terapeutic larg al claritromicinei, la pacienții cu funcție renală normală nu este necesară reducerea dozei. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30-60 ml/minut), doza de claritromicină trebuie redusă cu 50%. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut, doza de claritromicină trebuie redusă cu 75%, utilizând o formă farmaceutică corespunzătoare de claritromicină. Dozele de claritromicină mai mari de 1000 mg pe zi nu trebuie administrate concomitent cu inhibitori de protează.

#### Blocante ale canalelor de calciu

Se recomandă precauție în ceea ce privește administrarea concomitentă de claritromicină și blocante ale canalelor de calciu metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, verapamil, amlodipină, diltiazem), din cauza riscului de hipotensiune arterială. Concentrațiile plasmatice ale claritromicinei, precum și ale blocantelor canalelor de calciu pot crește pe seama interacțiunii. Au fost observate hipotensiune arterială, bradiaritmii și acidoză lactică la pacienții tratați concomitent cu claritromicină și verapamil.

#### Itraconazol

Atât claritromicina, cât și itraconazolul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A, ceea ce duce la o interacțiune medicamentoasă bidirecțională. Claritromicina poate crește concentrațiile plasmatice de itraconazol, în timp ce itraconazolul poate crește concentrațiile plasmatice de claritromicină. Pacienții care utilizează itraconazol concomitent cu claritromicină trebuie monitorizați cu atenție pentru semne sau simptome ale efectului farmacologic crescut sau prelungit.

#### Saquinavir

Atât claritromicina, cât și saquinavirul sunt substraturi și inhibitori ai CYP3A și există dovezi ale unei interacțiuni medicamentoase bidirecționale. Administrarea concomitentă de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) și saquinavir (capsule moi, 1200 mg de trei ori pe zi) la 12 voluntari sănătoși a dus la valori ale ASC și  $C_{max}$  ale saquinavir la starea de echilibru cu 177% și de 187% mai mari decât cele observate în cazul administrării de saquinavir în monoterapie. Valorile ASC și  $C_{max}$  pentru claritromicină au fost cu aproximativ 40% mai mari decât cele observate în cazul administrării de claritromicină în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când cele două medicamente sunt administrate concomitent pentru o perioadă limitată de timp, în dozele/formele farmaceutice studiate. Observațiile din studiile privind interacțiunile medicamentoase utilizând forma farmaceutică de capsule moi pot să nu fie reprezentative pentru efectele observate în cazul administrării de saquinavir sub formă de capsule. Observațiile din studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate cu saquinavir în monoterapie pot să nu fie reprezentative pentru efectele observate cu tratamentul cu saquinavir/ritonavir. Atunci când saquinavir este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie luate în considerare efectele potențiale ale ritonavirului asupra claritromicinei (vezi pct. de mai sus: „Ritonavir”).

Pacientele care utilizează contraceptive orale trebuie avertizate că, dacă manifestă diaree, vărsături sau metroragie, există riscul de absență a efectului contraceptiv.

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

#### Sarcina

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

Prin urmare, nu se recomandă utilizarea în timpul sarcinii fără evaluarea atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

### Alăptarea

Claritromicina este excretată în laptele uman în cantități mici. Se estimează că un sugar alăptat exclusiv cu lapte matern ar primi circa 1,7% din doza de claritromicină ajustată în funcție de greutatea mamei. Prin urmare, este posibilă apariția diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor la sugarii alăptați natural, astfel încât poate fi necesară întreruperea alăptării. Trebuie luată în calcul posibilitatea de sensibilizare. Beneficiile tratamentului pentru mamă trebuie comparate cu riscul potențial pentru sugar.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul claritromicinei asupra fertilității la om. La șobolani, datele limitate disponibile nu indică efecte asupra fertilității.

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

Nu sunt disponibile date privind efectul claritromicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie luat în considerare potențialul de apariție a amețelilor, vertijului, confuziei și dezorientării, cauzate de medicament, înainte ca pacienții să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### ***a) Rezumatul profilului de siguranță***

Cele mai frecvente și comune reacții adverse asociate cu claritromicina, atât la adulți, cât și la copii, sunt reprezentate de durere abdominală, diaree, greață, vărsături și tulburări ale gustului. Aceste reacții adverse sunt de obicei ușoare în intensitate și sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru antibioticele macrolide (vezi pct. b de la pct. 4.8).

Nu a existat o diferență semnificativă a incidenței acestor reacții adverse gastro-intestinale în timpul studiilor clinice între grupa de pacienți cu infecții micobacteriene preexistente și grupa de pacienți fără infecții micobacteriene preexistente.

### ***b) Rezumatul reacțiilor adverse, sub formă de tabel***

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

Reacțiile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu claritromicina sunt prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind 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 experiența după punerea pe piață; nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecvente <math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări			Celulită <sup>1</sup> , candidoză, gastroenterită <sup>2</sup> , infecții <sup>3</sup> , infecții vaginale	Colită pseudomembranoasă, erizipel
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocitemie <sup>3</sup> , eozinofilie <sup>4</sup>	Agranulocitoză, trombocitopenie

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/10</b>	<b>Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactoidă <sup>1</sup> , hipersensibilitate	Reacție anafilactică, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie, scădere a apetitului alimentar	
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate, nervozitate <sup>3</sup>	Tulburare psihotică, stare de confuzie <sup>5</sup> , depersonalizare, depresie, dezorientare, halucinații, vise anormale, manie
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie, cefalee	Pierdere a conștienței <sup>1</sup> , diskinezie <sup>1</sup> , amețeală, somnolență <sup>5</sup> , tremor	Convulsii, ageuzie, parosmie, anosmie, parestezii
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, hipoacuzie, tinitus	Surditate
Tulburări cardiace			Stop cardiac <sup>1</sup> , fibrilație atrială <sup>1</sup> , interval QT prelungit pe electrocardiogramă, extrasistole <sup>1</sup> , palpitații	Torsada vârfulor, 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> , embolie pulmonară <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, eructații, flatulență	Pancreatită acută, modificare a culorii limbii, modificări ale culorii dinților
Tulburări hepatobiliare		Rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	Colestază <sup>4</sup> , hepatită <sup>4</sup> , creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii serice a gama-glutamilttransferazei <sup>4</sup>	Insuficiență hepatică, icter hepatocelular

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/10</b>	<b>Cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză	Dermatită buloasă <sup>1</sup> , prurit, urticarie, erupție cutanată maculo-papulară <sup>3</sup>	Reacții adverse cutanate severe (RACS) (de exemplu, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, erupție cutanată la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), acnee
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Spasme musculare <sup>3</sup> , rigiditate musculo-scheletică <sup>1</sup> , mialgie <sup>2</sup>	Rabdomioliză <sup>2,6</sup> , miopatie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creștere a creatininemiei <sup>1</sup> , creștere a 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 nivelul locului de injectare <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> , oboseală <sup>4</sup>	
Investigații diagnostice			Modificări ale raportului albumină/globulină <sup>1</sup> , creștere a fosfatazei alcaline sanguine <sup>4</sup> , Creștere a lactat dehidrogenazei sanguine <sup>4</sup>	Creșterea raportului normalizat internațional (INR), timp de protrombină prelungit, culoare anormală a urinei

<sup>1</sup> Reacții adverse raportate numai pentru forma farmaceutică de concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

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

<sup>5,6</sup> Vezi pct. c)

*\* Întrucât reacțiile adverse sunt raportate voluntar de către o populație cu o mărime incertă, nu este mereu posibil să se estimeze în mod fiabil frecvența sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la medicament. Expunerea pacientului este estimată a fi mai mare de 1 miliard de zile de tratament/pacient pentru claritromicină.*

### **c) Descrierea reacțiilor adverse selectate**

Flebita la nivelul locului de injectare, durerea la nivelul locului de injectare și inflamația la nivelul locului de injectare sunt specifice pentru claritromicina sub forma farmaceutică cu administrare intravenoasă.

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

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

Au fost raportate cazuri rare de prezență în scaun a comprimatelor cu eliberare modificată de claritromicină (ER), multe dintre ele apărând la pacienții cu tulburări gastrointestinale anatomice (inclusiv ileostomie sau colostomie) sau funcționale, cu tranzit gastrointestinal cu timp scurtat. În câteva raportări, au apărut reziduuri de comprimate în contextul diareei. Se recomandă ca pacienții care au prezentat reziduuri de comprimate în scaun și nu au avut nicio îmbunătățire a stării lor să fie trecuți la tratamentul cu o altă formă farmaceutică de claritromicină (de exemplu, suspensie) sau la terapia cu un alt antibiotic.

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

#### ***d) Copii și adolescenți***

Au fost efectuate studii clinice cu claritromicină sub formă de suspensie pentru utilizare pediatrică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani. Prin urmare, copiii cu vârsta sub 12 ani trebuie să utilizeze claritromicină sub formă de suspensie pentru utilizare pediatrică.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se așteaptă să fie aceleași ca în cazul adulților.

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

##### *Pacienți imunocompromiși*

La pacienții cu SIDA și la alți pacienți imunocompromiși tratați cu dozele mai mari de claritromicină pe perioade lungi de timp pentru infecții micobacteriene, a fost adesea dificil să se distingă evenimentele adverse posibil asociate cu administrarea claritromicinei de semnele de boală de fond cauzată de virusul imunodeficienței umane (HIV) sau de boli intercurrente.

La pacienții adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu doze zilnice totale de claritromicină de 1000 mg și de 2000 mg ale au fost: greață, vărsături, tulburări ale gustului, durere abdominală, diaree, erupție cutanată tranzitorie, flatulență, cefalee, constipație, tulburări de auz, creșteri ale transaminazei glutamice oxaloacetice serice (SGOT) și ale transaminazei glutam piruvic serice (SGPT). Evenimentele suplimentare raportate cu frecvență scăzută au inclus dispnee, insomnie și xerostomie. Incidențele au fost comparabile la pacienții tratați cu claritromicină 1000 mg și 2000 mg, dar reacțiile au fost, în general, de aproximativ 3-4 ori mai frecvente la pacienții la care s-au administrat doze zilnice totale de 4000 mg de claritromicină.

La acești pacienți imunocompromiși, evaluările valorilor de laborator au fost efectuate prin analiza acestor valori situate în afara valorilor anormale grave (de exemplu, limita superioară sau inferioară extremă) pentru testul specific. Pe baza acestor criterii, aproximativ 2% până la 3% din pacienții la care s-a administrat claritromicină 1000 mg sau 2000 mg zilnic au prezentat valori anormale crescute marcate ale SGOT și SGPT și număr scăzut anormal de leucocite și trombocite. Un procent mai mic de pacienți din aceste două grupuri tratate cu doze diferite a prezentat, de asemenea, valori crescute ale azotului ureic în sânge. Incidențe ușor crescute ale valorilor anormale pentru toți parametrii, cu excepția leucocitelor au fost observate la pacienții la care s-a administrat claritromicină 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  
Tel: +4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

Raportările au indicat că se poate aștepta ca ingestia unor cantități mari de claritromicină să producă simptome gastro-intestinale. Un pacient care a avut antecedente de tulburare bipolară a ingerat 8 g de claritromicină și a prezentat alterare a stării mintale, comportament paranoid, hipokaliemie și hipoxemie.

Reacțiile adverse care însoțesc supradozajul trebuie tratate prin eliminarea promptă a substanței active neabsorbite și prin măsuri de susținere. Similar altor macrolide, nu se preconizează o modificare apreciabilă a concentrației plasmatice a claritromicinei prin hemodializă sau dializă peritoneală.

### 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru utilizare sistemică, macrolide, Codul ATC: J01FA09

##### Mecanism de acțiune

Claritromicina este un antibiotic din grupa antibioticelor macrolide. Aceasta își exercită acțiunea antibacteriană prin legarea selectivă de subunitatea ribozomală 50S a bacteriilor sensibile, împiedicând translocarea aminoacizilor activați. Inhibă sinteza proteică intracelulară a bacteriilor sensibile.

Metabolitul 14-hidroxi al claritromicinei, un produs al metabolizării medicamentului, are, de asemenea, activitate antimicrobiană. Metabolitul este mai puțin activ decât compusul principal pentru cele mai multe organisme, inclusiv *Mycobacterium* spp. O excepție este *Haemophilus influenzae*, caz în care metabolitul 14-hidroxi este de două ori mai activ decât compusul principal.

Claritromicina are, de asemenea, activitate bactericidă împotriva mai multor tulpini bacteriene.

##### Valori critice

Următoarele valori critice au fost stabilite de Comitetul european pentru testarea susceptibilității antimicrobiene (EUCAST).

Valori critice (CMI, mg/l)		
Microorganism	Sensibil ( $\leq$ )	Rezistent ( $>$ )
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	1	2
<i>Streptococcus</i> spp. (grupele A, B, C și G) <sup>1)</sup>	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	0,25	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	0,25	0,5 <sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Eritromicina poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea la claritromicină.

##### Sensibilitate

De regulă, *in vitro*, claritromicina este activă împotriva următoarelor microorganisme:-

<b>Speciile sensibile în mod obișnuit</b>
<b><i>Bacterii Gram pozitiv</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibilitate la meticilină);
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococi beta-hemolitici de grup A);
streptococi alfa-hemolitici (grupul viridans);
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b><i>Bacterii Gram negativ</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella (Brahamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<b><i>Mycoplasma</i></b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b><i>Alte organisme</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b><i>Anaerobe</i></b>
<i>Bacteroides fragilis</i> sensibil la macrolide
<i>Clostridium perfringens</i>
Specii de <i>Peptococcus</i>
Specii de <i>Peptostreptococcus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>

Claritromicina are, de asemenea, activitate bactericidă împotriva mai multor tulpini bacteriene. Aceste organisme includ *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* și specii de *Campylobacter*.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, claritromicina este rapid și bine absorbită din tractul gastro-intestinal. Metabolitul microbiologic activ 14(R)-hidroxi-claritromicină este format la primul pasaj hepatic. Claritromicina poate fi administrată indiferent mese, deoarece alimentele nu îi afectează gradul de biodisponibilitate. Alimentele întârzie puțin debutul absorbției claritromicinei și formarea metabolitului 14-hidroxi.

### Distributie

Claritromicina atinge concentrații tisulare de câteva ori mai mari decât concentrația circulantă a substanței active. Concentrații crescute de claritromicină se regăsesc în țesutul amigdalian și pulmonar. Claritromicina pătrunde în lichidul din urechea medie atingând concentrații mai mari decât în ser. La concentrațiile terapeutice, claritromicina se leagă în proporție de 80% de proteinele plasmatiche.

### Metabolizare

14-hidroxi-claritromicina este metabolitul principal regăsit în urină și reprezintă 10-15% din doză.



### Eliminare

Cea mai mare parte din restul dozei se elimină prin materiile fecale, în principal prin metabolizare biliară. 5-10% din substanța activă nemodificată se regăsește în materiile fecale.

### Liniaritate

Deși farmacocinetica claritromicinei este neliniară, starea de echilibru se atinge în interval de 2 zile de la administrare.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile la animale cu durata de 4 săptămâni, toxicitatea claritromicinei a fost corelată cu doza și cu durata tratamentului. Organul țintă principal al toxicității, la toate speciile, a fost ficatul, după 14 zile observându-se leziuni hepatice la câine și maimuță. Valorile sistemice de expunere asociate cu această toxicitate nu sunt cunoscute în detaliu, dar dozele toxice (300 mg/kg și zi) au fost în mod clar mai mari decât dozele terapeutice recomandate la om. Alte țesuturi afectate includ stomacul, timusul și alte țesuturi limfoide, precum și rinichii. Numai la câini, la doze apropiate de dozele terapeutice au apărut hiperemie conjunctivală și lăcrimare. La o doză de 400 mg/kg și zi, unii câini și maimuțe au dezvoltat opacități corneene și/sau edem cornean.

Nu a fost evidențiat potențial genotoxic al claritromicinei în studiile *in vitro* și *in vivo*.

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au demonstrat că administrarea de claritromicină în doze de 2 ori mai mari decât doza clinică la iepure (i.v.) și de 10 ori mai mari decât doza clinică la maimuță (pe cale orală) a dus la o incidență crescută a avorturilor spontane. Aceste doze au fost asociate cu toxicitatea maternă. Embriotoxicitatea sau teratogenitatea nu au fost constatate în general în studiile la șobolan. Cu toate acestea, au fost observate malformații cardiovasculare în două studii la șobolani tratați cu doze de 150 mg/kg și zi.

La șoareci, la doze de 70 ori mai mari decât doza clinică, a apărut palatoschizis cu incidență variată (3-30%).

Claritromicina s-a regăsit în laptele animalelor care alăptează.

La șoareci și șobolani cu vârsta de 3 zile, valorile LD50 au fost de aproximativ jumătate din cele determinate la animalele adulte. Animalele tinere au prezentat profiluri de toxicitate similare animalelor mature, deși în unele studii a fost raportată creșterea nefrotoxicității la șobolanii nou-născuți. S-au constatat, de asemenea, scăderi ușoare ale numărului de eritrocite, trombocite și leucocite la animalele tinere.

Claritromicina nu a fost testată pentru carcinogenitate.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), dispersie 30%

Macrogol 1500

Talc

Carbomer

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Zahăr

Aspartam (E951)

Gumă xantan (E415)

Citrat monosodic

Benzoat de sodiu (E211)

Dioxid de titan (E171)

Aromă de mentă (conține amidon alimentar modificat)

Aromă Tutti-Frutti (conține maltodextrină de porumb cerată, arome identice naturale, propilenglicol (E1520), amidon de porumb cerat modificat (E1450) și arome artificiale)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Suspensie reconstituită: 14 zile

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se păstra la frigider și a nu se congela suspensia reconstituită.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Klabax este ambalat în flacoane din PEÎD, transparente, clare, cu un marcaj continuu pe circumferință pentru volumul de umplere specific, prevăzute cu o garnitură de sigilare interioară cu dezlipire, din PP transparentă și un capac alb opac din PP cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Fiecare ambalaj conține și o seringă pentru administrare orală de 5 ml, din PP transparentă (cu marcaj CE și gradată la 1,25, 2,5, 3,75, 5,0 ml) cu piston din PEÎD și adaptor pentru flacon din PEJD.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

1 flacon cu 34,72 – 38,37 g de granule pentru prepararea a 50 ml suspensie orală sau

1 flacon cu 41,66 – 46,04 g de granule pentru prepararea a 60 ml suspensie orală sau

1 flacon cu 48,61 – 53,72 g de granule pentru prepararea a 70 ml suspensie orală sau

1 flacon cu 69,44 – 76,75 g de granule pentru prepararea a 100 ml suspensie orală sau

1 flacon cu 97,21 – 107,44 g de granule pentru prepararea a 140 ml suspensie orală.

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

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

#### Instrucțiuni pentru reconstituire

#### **Pasul A**

Se scoate flaconul din cutie.



#### **Pasul B**

Flaconul trebuie răsturnat și agitat pentru a elibera pulberea, până când aceasta nu mai aderă la fundul flaconului. Acest lucru trebuie verificat prin ținerea flaconului cu susul în jos, în lumină. Capacul trebuie deschis conform instrucțiunilor de mai jos și garnitura de sigilare trebuie deschisă prin ridicarea și apoi dezlipirea urechiușei (vezi Figura 2).

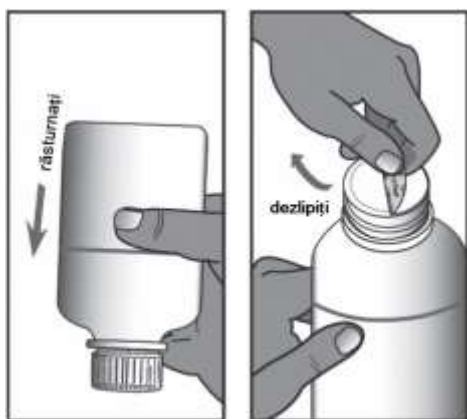


Figura 2

**Pasul C** Trebuie adăugată încet apă până la marcajul de pe circumferință. Dacă este necesar, flaconul trebuie ținut în lumină pentru a observa mai bine nivelul corect de umplere. Flaconul trebuie închis, răsturnat și agitat bine timp de aproximativ 1 minut, până când nu mai aderă pulbere la fundul flaconului (vezi Figura 3). Acest lucru trebuie verificat prin ținerea flaconului cu susul în jos, în lumină. Suspensia trebuie lăsată să se stabilizeze și, dacă este necesar, trebuie adăugată mai multă apă pentru a ajunge exact până la marcajul de pe circumferință, conform pasului D.

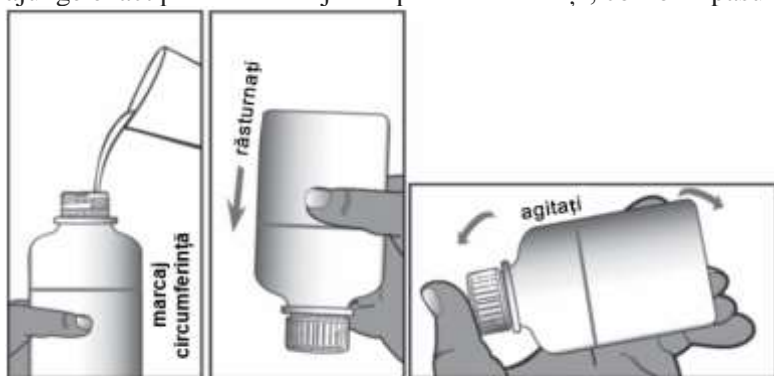


Figura 3

**Pasul D** Dacă este necesar, trebuie adăugată din nou apă până la marcajul de pe circumferință. Dacă este necesar, flaconul trebuie ținut în lumină pentru a observa mai bine nivelul corect de umplere. Flaconul trebuie închis, răsturnat și agitat bine până când nu mai aderă pulbere la fundul flaconului (vezi Figura 4). Acest lucru trebuie verificat prin ținerea flaconului cu susul în jos, în lumină.

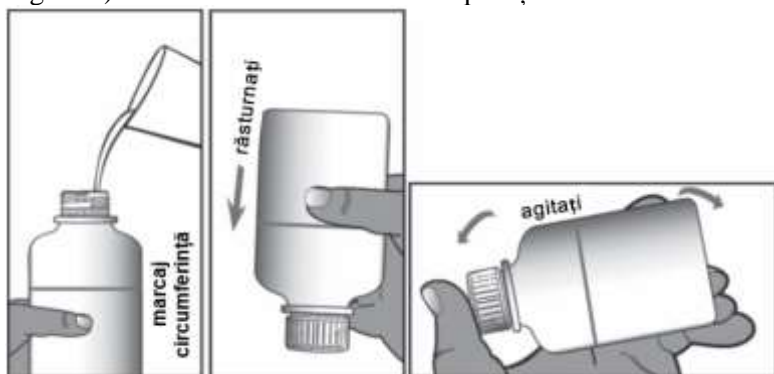
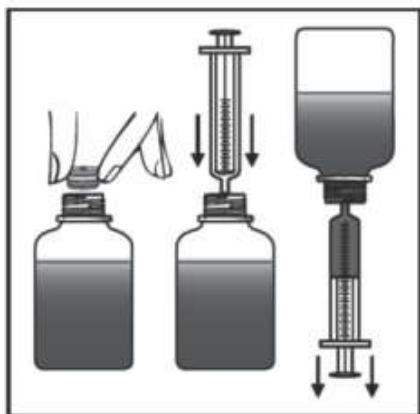


Figura 4

### Instrucțiuni de utilizare

1. Pentru a deschide flaconul, capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii trebuie scos de pe flacon prin împingerea în jos, în timp ce este rotit în sens anti-orar.
2. Adaptorul circular din plastic trebuie luat din cutie și împins în gâtul flaconului. Acesta trebuie să se fixeze strâns și, odată fixat, nu trebuie scos.

3. Seringa pentru administrare orală trebuie luată din cutie și trebuie să se asigure că pistonul este apăsat în jos în interiorul cilindrului până la capăt. Acest lucru elimină orice bulă de aer care ar putea exista în interiorul cilindrului.
4. Vârful aplicator al seringii pentru administrare orală trebuie introdus în orificiul adaptorului.
5. Flaconul trebuie răsturnat și ținut într-o mână și seringă pentru administrare orală trebuie ținută în cealaltă mână.
6. Cilindrul seringii pentru administrare orală trebuie ținut nemișcat și pistonul trebuie tras în jos în mod constant și lent până când se vede că medicamentul umple cilindrul până la marcajul care corespunde numărului de ml care trebuie administrat pacientului.
7. Flaconul trebuie întors cu partea corectă în sus. Seringa pentru administrare orală trebuie scoasă complet din adaptor, ținând cilindrul.
8. Vârful seringii pentru administrare orală trebuie introdus în gura pacientului și medicamentul trebuie picurat, apăsând ușor pistonul, în timp ce se ține în continuare cilindrul. Pacientul nu trebuie grăbit, ci trebuie lăsat să înghită încet medicamentul. Ca alternativă, doza măsurată din seringă pentru administrare orală trebuie distribuită într-o lingură cu care se va administra medicamentul pacientului.
9. După administrare, flaconul trebuie închis cu capacul.
10. Seringa pentru administrare orală trebuie spălată cu apă caldă cu săpun și clătită bine. Seringa pentru administrare orală trebuie ținută sub jet de apă și pistonul trebuie mișcat în sus și în jos de câteva ori pentru a curăța interiorul cilindrului. Seringa pentru administrare orală trebuie păstrată într-un loc igienic, împreună cu medicamentul.



### Administrarea dozei de suspensie

Klabax poate cauza un gust amar după administrare. Acest lucru poate fi evitat mâncând alimente sau bănd suc sau apă imediat după administrarea suspensiei.



### **Administrarea apei sau sucului după medicament**

Alternativ, următoarele cantități de apă pentru dimensiunile de ambalaj respective pot fi adăugate o singură dată în flacon:

<b>Ambalaj</b>	<b>Volumul de apă care urmează să fie adăugat</b>
Flacon de 50 ml	27 ml
Flacon de 60 ml	33 ml
Flacon de 70 ml	38 ml
Flacon de 100 ml	54 ml
Flacon de 140 ml	76 ml

Închideți flaconul și agitați puternic.

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

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

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca  
România

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15473/2024/01-05

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

Autorizare – August 2019  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2024

### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2024