

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Pfizer 250 mg compresse rivestite con film  
Claritromicina Pfizer 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di claritromicina.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di claritromicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, biconvessa, di forma ovale, di colore giallo chiaro, con impresso "D" su un lato e "62" sull'altro.

Compressa rivestita con film, biconvessa, di forma ovale, di colore giallo chiaro, con impresso "D" su un lato e "63" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali relative all'uso appropriato di agenti antibatterici.

La claritromicina è indicata negli adulti e nei bambini dai 12 anni in su.

La claritromicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni causate da organismi sensibili alla claritromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Faringiti batteriche
- Polmoniti acquisite in comunità da lievi a moderate
- Sinusiti batteriche acute (adeguatamente diagnosticate)
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche
- Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata
- In pazienti adulti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*, in associazione appropriata con regimi terapeutici antibatterici e un appropriato medicinale antiulcera per l'eradicazione di *Helicobacter pylori*, (vedere paragrafo 4.2).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia:

La dose di Claritromicina Pfizer compresse rivestite con film dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e deve essere definita in ogni caso dal medico.

##### **Adulti e adolescenti**

- Dose standard: la dose usuale è 250 mg due volte al giorno (al mattino e alla sera)

- Trattamento a dosi elevate (infezioni severe): la dose usuale può essere aumentata fino a 500 mg due volte al giorno.

#### *Eradicazione di Helicobacter pylori negli adulti*

Nei pazienti con ulcere gastro-duodenali causate da infezione da *Helicobacter pylori*, la claritromicina deve essere somministrata alla dose di 500 mg due volte al giorno nelle infezioni gravi. È opportuno tenere in considerazione le linee guida nazionali sull'eradicazione di *Helicobacter pylori*.

#### **Bambini di età inferiore a 12 anni**

L'utilizzo delle compresse di claritromicina non è indicato nei bambini al di sotto di 12 anni. Utilizzare claritromicina sospensione pediatrica.

Bambini al di sopra di 12 anni: come per gli adulti.

La durata usuale del trattamento è da 6 a 14 giorni.

#### **Durata della terapia**

La durata della terapia con claritromicina dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione.

La durata usuale del trattamento va da 6 a 14 giorni.

#### **Posologia in caso di compromissione della funzionalità renale**

Di norma non sono necessari aggiustamenti della dose, fatta eccezione per i pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min ( $< 0,5$  ml/s)). Se fosse necessario un aggiustamento posologico, dimezzare la dose totale giornaliera.

Per questi pazienti, la durata del trattamento non deve essere superiore a 14 giorni.

#### **Pazienti con compromissione epatica**

Si deve prestare attenzione quando si somministra claritromicina a pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione:

La compressa deve essere deglutita con una quantità sufficiente di liquido (es. un bicchiere d'acqua).

La claritromicina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- La claritromicina è controindicata nei pazienti con ipersensibilità nota verso il principio attivo claritromicina, altri antibiotici macrolidi, o uno qualsiasi degli eccipienti.
- La claritromicina è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave.
- La claritromicina e i derivati dell'ergot non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.5).
- È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e di uno qualsiasi dei seguenti principi attivi: cisapride, pimozone e terfenadina. Nei pazienti in trattamento concomitante con claritromicina e questi principi attivi, sono stati segnalati livelli elevati di cisapride, pimozone e terfenadina. Questo può determinare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili si sono osservati in pazienti in terapia concomitante con astemizolo e altri macrolidi (vedere paragrafo 4.5).
- È controindicata la somministrazione concomitante di simvastatina.
- La claritromicina non deve essere somministrata in pazienti con ipopotassiemia (prolungamento dell'intervallo QT, vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

- La claritromicina deve essere riservata alle faringiti da streptococco beta-emolitico del Gruppo A accertate, quando non possa essere utilizzato il trattamento con beta-lattamici.

- La claritromicina viene escreta principalmente dal fegato. Perciò la claritromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, soprattutto nei pazienti con funzionalità renale compromessa.
- In caso di funzionalità renale ridotta, la dose di claritromicina deve essere opportunamente ridotta in base al grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani, è opportuno tenere in considerazione la possibilità di compromissione della funzionalità renale.
- La terapia con claritromicina per *H. pylori* può selezionare organismi resistenti al farmaco.
- I pazienti ipersensibili alla lincomicina o alla clindamicina possono essere ipersensibili anche alla claritromicina. Perciò, è necessario usare cautela quando si prescrive claritromicina a questi pazienti.
- L'uso prolungato o ripetuto di claritromicina può determinare una crescita eccessiva di batteri o funghi non sensibili. In caso di superinfezione, la terapia con claritromicina deve essere interrotta e avviato un opportuno trattamento.
- Si deve prestare attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina e altri farmaci macrolidi, oltre a quella con lincomicina e clindamicina.
- In seguito all'impiego di antibiotici ad ampio spettro è stata segnalata colite pseudomembranosa. Perciò, nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo la terapia con claritromicina è importante prendere in considerazione tale diagnosi.
- Come notoriamente avviene per altri macrolidi, la claritromicina può causare esacerbazione o aggravamento della miastenia grave e deve perciò essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave.
- A causa del rischio di aumento dell'intervallo QT, la claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da patologie coronariche, con anamnesi di aritmia ventricolare, grave insufficienza cardiaca, ipopotassiemia non compensata e/o ipomagnesiemia, bradicardia (<50 bpm), o quando viene somministrata in associazione ad altri farmaci con effetto di prolungamento dell'intervallo QT. La claritromicina non deve essere usata nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).
- La claritromicina deve essere usata con particolare cautela nei pazienti che ricevono un trattamento con un altro medicinale che sia notoriamente un substrato dell'enzima CYP3A4, soprattutto in pazienti trattati con un substrato di CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (come carbamazepina) e/o che venga estesamente metabolizzato da tale enzima, la claritromicina non deve essere utilizzata se non specificatamente indicato (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, determinando un aumento delle concentrazioni di questi medicinali nel plasma (vedere paragrafo 4.5).
- Vi sono state segnalazioni successive alla commercializzazione relative alla tossicità della colchicina quando utilizzata in concomitanza con la claritromicina, soprattutto negli anziani, alcune delle quali avvenute nei pazienti con insufficienza renale. Sono stati segnalati casi di morte in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È controindicato l'uso dei seguenti medicinali a causa dei potenziali effetti di interazione gravi:  
Cisapride, pimozone, terfenadina e astemizolo

È stato segnalato che la claritromicina aumenta i livelli di cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina nel plasma. Un aumento dei livelli di questi farmaci, può causare un aumento del rischio di disturbi del ritmo ventricolare, soprattutto torsioni di punta.

La somministrazione contemporanea di claritromicina e uno qualsiasi di questi medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Ergotamina/diidroergotamina

Segnalazioni successive alla commercializzazione indicano che la somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina/diidroergotamina è associata a tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale.

La somministrazione contemporanea di claritromicina e questi medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### **Effetto di altri medicinali sulla claritromicina**

La claritromicina è metabolizzata dall'enzima CYP3A4. Perciò, forti inibitori di questo enzima possono inibire il metabolismo della claritromicina, determinando un aumento delle concentrazioni di claritromicina nel plasma.

La somministrazione concomitante di claritromicina e antimicotici della classe degli azolici (fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo) aumenta il rischio di tossicità cardiaca (intervallo QT prolungato, torsioni di punta, arresto cardiaco).

#### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha causato aumenti della concentrazione minima media della claritromicina allo stato stazionario ( $C_{min}$ ) e dell'area sotto la curva (AUC) rispettivamente del 33% e 18%. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14(R)-idrossi-claritromicina non sono state influenzate significativamente dalla somministrazione concomitante di fluconazolo.

#### Ritonavir

Ritonavir (200 mg tre volte al giorno) è risultato in grado di inibire il metabolismo della claritromicina (500 mg due volte al giorno), con un aumento di  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  e AUC del 31, 182 e 77%, rispettivamente, in associazione con ritonavir. La formazione del metabolita attivo 14-idrossi è stata quasi completamente inibita. Una riduzione generale della dose non è probabilmente necessaria in caso di pazienti con funzionalità renale normale, sebbene la dose giornaliera di claritromicina non deve essere superiore ad 1 g. La riduzione della dose deve essere presa in considerazione nei pazienti con compromissione renale. Per pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min (0,5 – 1 ml/s), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%, e nel caso di clearance della creatinina < 30 ml/min (< 0,5 ml/s), la dose deve essere ridotta del 75%.

Medicinali che sono induttori di CYP3A4 (es. efavirenz, nevirapina, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può determinare livelli sub-terapeutici di claritromicina conducendo a una riduzione dell'efficacia.

La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento e una diminuzione, rispettivamente, dei livelli nel siero, seguito da un aumento del rischio di uveite.

L'utilizzo concomitante di claritromicina e efavirenz, induttore di CYP3A4, ha mostrato una riduzione della AUC della claritromicina del 39% e un aumento della AUC del metabolita attivo 14-idrossi del 34%.

#### **Effetto della claritromicina su altri medicinali**

La claritromicina è un inibitore dell'enzima metabolizzante CYP3A4 e della proteina di trasporto glicoproteina P. Il grado di inibizione con differenti substrati del CYP3A4 è difficile da prevedere. Pertanto, la claritromicina non deve essere usata durante il trattamento con altri farmaci che costituiscono substrati per il CYP3A4, salvo il caso in cui i livelli plasmatici, l'effetto terapeutico o gli eventi avversi del substrato del CYP3A4 possano essere tenuti sotto stretto controllo. Può essere necessaria una riduzione della dose.

### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ciascuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, e il CYP3A può essere inibito dalla somministrazione concomitante di claritromicina. La somministrazione concomitante di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil può causare l'aumento dell'esposizione agli inibitori della fosfodiesterasi. Occorre considerare una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil, quando co-somministrati con claritromicina.

### Somministrazione concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Casi di torsioni di punta sono stati segnalati in pazienti ai quali la claritromicina è stata co-somministrata con chinidina o disopiramide. Perciò è necessario evitare tali combinazioni, o monitorare attentamente i livelli di chinidina o disopiramide nel plasma per consentire l'adattamento della dose.

### Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi

La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, determinando un aumento delle concentrazioni di questi farmaci nel plasma. In rari casi è stata segnalata rhabdomiolisi associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche in pazienti trattati con claritromicina e simvastatina o lovastatina. La claritromicina può produrre un'interazione simile con l'atorvastatina e un'interazione minore con la cerivastatina. Quando il trattamento con claritromicina è indicato in pazienti sottoposti a trattamento con statine, la terapia con statine deve essere sospesa per l'intera durata del trattamento.

### Tolterodina

La via metabolica primaria della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Pertanto, in un sottogruppo di popolazione priva di CYP2D6, la via metabolica identificata passa attraverso CYP3A.

In questo sottogruppo di popolazione, l'inibizione di CYP3A determina concentrazioni di tolterodina sieriche significativamente più elevate. Può essere necessaria una riduzione della dose di tolterodina, in presenza di inibitori del CYP3A, come la claritromicina, nella popolazione costituita da metabolizzatori CYP2D6 lenti.

### Benzodiazepine

Quando è stato somministrato midazolam in concomitanza con claritromicina compresse (250 mg due volte al giorno), la AUC del midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte dopo la somministrazione orale. Si consiglia di evitare l'assunzione di midazolam per via orale in associazione con claritromicina. Se viene somministrato midazolam per via endovenosa in concomitanza con claritromicina, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione per consentire l'adattamento della dose. È opportuno osservare le stesse precauzioni in relazione alla somministrazione di altre benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4, in particolare triazolam, ma anche alprazolam. L'interazione tra claritromicina e altre benzodiazepine non metabolizzate dal CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile.

### Omeprazolo

La AUC dell'omeprazolo è aumentata del 89%, quando somministrato in concomitanza con claritromicina nell'eradicazione di *H. pylori*; tuttavia, la variazione dei valori medi del pH gastrico nelle 24 ore da 5,2 (omeprazolo) a 5,7 (omeprazolo + claritromicina) non è considerata clinicamente significativa.

Non vi sono dati *in vivo* disponibili sull'uomo che descrivono l'interazione tra claritromicina e i seguenti medicinali: aprepitant, eletriptan, alofantrina e ziprasidone. Tuttavia, poiché i dati *in vitro* suggeriscono che questi medicinali sono substrati di CYP3A, si deve usare cautela nel co-somministrarli insieme a claritromicina.

L'eletriptan non deve essere somministrato in associazione con inibitori di CYP3A, come la claritromicina.

Sono state fatte segnalazioni spontanee o pubblicate su interazioni tra farmaci di inibitori di CYP3A, inclusa la claritromicina, e ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolone, vinblastina e cilostazolo.

### Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

L'uso concomitante di claritromicina orale e ciclosporina o tacrolimus ha determinato un incremento pari a oltre il doppio dei livelli di  $C_{min}$  sia della ciclosporina che del tacrolimus. Effetti simili sono previsti anche per il sirolimus. Quando si inizia un trattamento con claritromicina in pazienti che stanno già ricevendo uno qualunque di questi agenti immunosoppressori, i livelli nel plasma di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, devono essere attentamente controllati e le dosi ridotte in base alle necessità. In caso di interruzione del trattamento con claritromicina in questi pazienti è nuovamente necessario un attento monitoraggio dei livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus nel plasma come riferimento per l'adattamento della dose.

#### Digossina e altri principi attivi trasportati dalla glicoproteina P

La concentrazione di digossina, substrato della glicoproteina P, può aumentare quando somministrata in associazione con claritromicina. Il monitoraggio dei livelli di digossina nel plasma deve essere tenuto in considerazione in caso di inizio o interruzione del trattamento concomitante con claritromicina, poiché potrebbe essere necessario un adattamento della dose.

#### Antidiabetici

In seguito alla somministrazione concomitante di claritromicina e insulina o altri medicinali antidiabetici è stata osservata ipoglicemia.

Il meccanismo alla base di questo fenomeno non è ancora completamente chiaro, benché possa essere correlato ad un'interazione farmacocinetica tra claritromicina ed alcuni antidiabetici orali. Nei soggetti sani, l'uso di 250 mg di claritromicina due volte al giorno per due giorni ha aumentato i livelli di glibenclamide nel plasma (0,875 mg dose singola) di 1,3 volte, probabilmente per inibizione della glicoproteina P nella parete intestinale. In uno studio su volontari sani, l'utilizzo di claritromicina (250 mg due volte al giorno per 5 giorni) aumenta i livelli di repaglinide nel plasma (0,25 mg dose singola) del 40%, probabilmente per inibizione degli enzimi CYP3A4 da parte della claritromicina.

#### Warfarin

Nei pazienti in terapia con warfarin la somministrazione di claritromicina può determinare un potenziamento degli effetti del warfarin. In questi pazienti il tempo di protrombina deve essere controllato frequentemente.

#### Teofillina

Nei pazienti in terapia con teofillina la somministrazione di claritromicina è stata associata a un incremento dei livelli sierici di quest'ultima e potenziale tossicità della teofillina.

#### Zidovudina

La somministrazione concomitante di claritromicina e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo stato stazionario. Ciò può essere facilmente evitato sfalsando le somministrazioni di claritromicina e zidovudina di 1-2 ore. Tale interazione non è stata segnalata nei bambini.

#### Colchicina

La colchicina è un substrato sia di CYP3A che del trasportatore di efflusso, glicoproteina P (Pgp). È noto che la claritromicina e gli altri macrolidi sono inibitori di CYP3A e Pgp. Nel caso in cui la claritromicina e la colchicina siano somministrati contemporaneamente, l'inibizione della Pgp e/o CYP3A da parte della claritromicina può causare un aumento della concentrazione della colchicina. Il monitoraggio dei pazienti deve essere tenuto in considerazione per i sintomi clinici della tossicità della colchicina (vedere paragrafo 4.4).

#### Fenitoina e valproato

Sono state riportate segnalazioni spontanee o pubblicate relative a interazioni tra inibitori di CYP3A, inclusa la claritromicina, e medicinali non noti per essere metabolizzati da CYP3A, inclusa la fenitoina e il valproato.

Si raccomanda la determinazione dei livelli sierici di questi farmaci, quando somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Sono stati riportati aumenti delle concentrazioni.

## ***Interazioni farmacocinetiche bidirezionali***

### Atazanavir

Sia la claritromicina sia l'atazanavir sono substrati e inibitori di CYP3A, ed è stata provata l'esistenza di una interazione bi-direzionale dei farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha causato un aumento pari al doppio dell'esposizione alla claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione alla 14(R)-idrossiclaritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC dell'atazanavir.

Tenendo in considerazione l'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non è necessaria alcuna riduzione della dose nei pazienti con funzionalità renale normale.

Nei pazienti con funzionalità renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 60 ml/min), ridurre la dose di claritromicina del 50%.

Nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% utilizzando la formulazione opportuna, come compresse a rilascio immediato, bustine o sospensioni pediatriche (non tutte le presentazioni possono essere commercializzate).

Evitare dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in caso di somministrazione concomitante con inibitori della proteasi.

### Itraconazolo

Sia la claritromicina sia l'itraconazolo sono substrati e inibitori di CYP3A, causando una interazione bi-direzionale dei farmaci: la claritromicina può aumentare i livelli di itraconazolo nel plasma, laddove l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina.

I pazienti in trattamento concomitante con claritromicina e itraconazolo devono essere strettamente monitorati per i segni o sintomi da effetto farmacologico aumentato o prolungato.

### Saquinavir

Sia la claritromicina sia il saquinavir sono substrati e inibitori di CYP3A, causando una interazione bi-direzionale dei farmaci.

La somministrazione contemporanea di claritromicina (500 mg bid) e saquinavir (capsule di gelatina molli, 1200 mg tid) a 12 volontari sani hanno determinato valori delle aree sotto la curva (AUC) e delle concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) allo stato stazionario per il saquinavir del 177% e 187% più elevati rispetto a quelli ottenuti somministrando unicamente saquinavir.

I valori di AUC e  $C_{max}$  per la claritromicina sono risultati approssimativamente più elevati del 40% di quelli osservati somministrando unicamente claritromicina.

Non è richiesto alcun adeguamento della dose, quando si somministrano i due farmaci per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate.

Le osservazioni ricavate da studi sulla interazione tra i farmaci utilizzando la formulazione in capsule di gelatina possono non essere rappresentative degli effetti osservati utilizzando saquinavir in capsule di gelatina dura.

Le osservazioni ricavate da studi sulla interazione tra i farmaci utilizzando saquinavir non potenziato possono non essere rappresentative degli effetti osservati con una terapia saquinavir/ritonavir. Se si somministra saquinavir con ritonavir, occorre tenere in considerazione i potenziali effetti del ritonavir sulla claritromicina (vedere il paragrafo precedente, effetto di altri medicinali sulla claritromicina).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Dati relativi all'uso di claritromicina durante il primo trimestre in oltre 200 gravidanze non mostrano chiara evidenza di effetti teratogeni, o di eventi avversi o di effetti sulla salute del neonato. I dati ottenuti in relazione a un numero limitato di donne in gravidanza esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumento del rischio di aborto. Attualmente, non esistono altri dati epidemiologici rilevanti sull'argomento.

I risultati degli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo non è noto. La claritromicina deve essere somministrata a donne in gravidanza solo in seguito ad attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### Allattamento

La claritromicina e il suo metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Perciò, si potrebbero verificare diarrea e infezione fungina delle membrane mucose nel bambino allattato al seno, e potrebbe dunque essere necessario interrompere l'allattamento. È necessario tener presente la possibilità di sensibilizzazione. Il beneficio del trattamento per la madre deve essere valutato in relazione al potenziale rischio per il neonato.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si deve tenere in considerazione la possibilità che si verifichino reazioni avverse come capogiri, vertigini, confusione e disorientamento durante l'esecuzione di queste attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati più di frequente negli adulti che assumono claritromicina compresse sono diarrea (3%), nausea (3%), disturbi del gusto (3%), dispepsia (2%), dolori/disturbi addominali (2%) e cefalea (2%).

In questa sezione gli effetti indesiderati sono definiti come segue:  
molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100), rari (>1/10.000, <1/1000), molto rari (<1/10.000), non noti (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili).

### Esami diagnostici

*Comuni:* Azoto ureico nel sangue elevato (BUN).

*Non comuni:* Prolungamento del tempo di protrombina, creatinina sierica elevata, valori dei test sulla funzionalità epatica alterati (aumento dei livelli di transaminasi).

*Molto rari:* È stata osservata ipoglicemia in particolare dopo la somministrazione concomitante di farmaci antidiabetici e insulina.

### Patologie cardiache

*Molto rari:* Prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsioni di punta.

### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non comuni:* Diminuzione dei livelli dei leucociti.

*Molto rari:* Trombocitopenia.

### Patologie del sistema nervoso

*Comuni:* Cefalea, alterazioni dell'olfatto.

*Molto rari:* Capogiri, vertigini, parestesia, convulsioni.

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Rari:* Tinnito.

*Molto rari:* Perdita reversibile dell'udito.

### Patologie gastrointestinali

*Comuni:* Nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, stomatite, glossite, decolorazione reversibile dei denti e della lingua e alterazione del gusto, ossia gusto metallico o amaro.

*Molto rari:* Pancreatite. I casi di colite pseudomembranosa segnalati in seguito ad assunzione di claritromicina sono molto rari e la severità può variare da lieve al pericolo di vita.

### Patologie renali e urinarie

*Molto rari:* Nefrite interstiziale, insufficienza renale.

### Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo

*Molto rari:* Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Non comuni:* Artralgia, mialgia.

### Infezioni e infestazioni

*Comuni:* Candidiasi della bocca

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può determinare un'eccessiva crescita di microrganismi non sensibili.

### Disturbi del sistema immunitario

*Non comuni:* Reazioni allergiche variabili da orticaria e lievi eruzioni cutanee ad anafilassi.

### Patologie epatobiliari

*Non comuni:* Disfunzione epatica che è solitamente lieve e reversibile, epatite e colestasi con o senza ittero.

*Molto rari:* Insufficienza epatica fatale è stata segnalata in particolare per pazienti che presentano patologia epatica pre-esistente o che assumono altri farmaci epatotossici.

### Disturbi psichiatrici

*Non comuni:* Depressione

*Molto rari:* Ansia, insonnia, allucinazioni, psicosi, disorientamento, depersonalizzazione, incubi e stato confusionale.

A seguito della commercializzazione, si sono verificate segnalazioni di tossicità da colchicina in caso di uso concomitante di claritromicina e colchicina, soprattutto negli anziani, alcune delle quali verificatesi in pazienti con insufficienza renale. Sono stati segnalati casi di morte in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dopo l'assunzione di questo medicinale, si sono verificati alcuni casi di granulocitopenia. Questi sintomi scompaiono dopo interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi di intossicazione

È stato osservato che l'ingestione di notevoli quantità di claritromicina può provocare sintomi gastrointestinali. Sintomi da sovradosaggio possono in gran parte corrispondere al profilo delle reazioni avverse. Un paziente con anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 g di claritromicina e ha evidenziato uno stato mentale alterato, comportamento paranoide, ipopotassiemia e ipossiemia.

### Trattamento dell'intossicazione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. I livelli di claritromicina nel siero non possono essere ridotti con emodialisi o dialisi peritoneale.

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con lavanda gastrica e misure di sostegno. Molto raramente si osservano gravi reazioni allergiche acute, per esempio shock anafilattico. Ai primi segni di reazione da ipersensibilità la terapia con claritromicina deve essere interrotta e devono essere istituite immediatamente le misure necessarie.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

#### ***Proprietà generali***

***Categoria farmacoterapeutica: Macrolidi***

**Codice ATC: J01FA09**

### Meccanismo d'azione

La claritromicina, un derivato semisintetico dell'eritromicina, esercita la sua azione antibatterica mediante legame con la sub-unità ribosomiale 50S di batteri sensibili e inibizione della sintesi proteica. È molto potente nei confronti di un'ampia varietà di organismi aerobi e anaerobi gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibenti (MIC) della claritromicina sono generalmente due volte inferiori rispetto alle MIC dell'eritromicina.

Anche il metabolita 14-idrossi della claritromicina ha attività antimicrobica. Le MIC di questo metabolita sono uguali o due volte superiori alle MIC del composto d'origine, fatta eccezione per *H. influenzae* in cui il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo del composto d'origine.

### Relazione PK/PD

La claritromicina viene ampiamente distribuita nei tessuti e nei fluidi corporei. Considerando l'elevata penetrazione tissutale, le concentrazioni intracellulari sono più elevate rispetto alle concentrazioni sieriche. I principali parametri farmacodinamici che permettono di prevedere l'attività del macrolide non sono stati stabiliti in modo definitivo. Il tempo al di sopra della MIC (T/MIC) può essere correlato in modo migliore all'efficacia della claritromicina, tuttavia poiché le concentrazioni raggiunte dalla claritromicina nei tessuti respiratori e nei fluidi degli epitelii di rivestimento eccedono quelle plasmatiche, l'utilizzo di parametri sulla base delle concentrazioni plasmatiche potrebbe far fallire un'accurata previsione della risposta nel caso di infezioni del tratto respiratorio.

### Meccanismi di resistenza

I meccanismi della resistenza contro gli antibiotici macrolidi includono alterazione del sito bersaglio dell'antibiotico o si basano sulla modificazione e/o l'efflusso attivo dell'antibiotico. Lo sviluppo di resistenza può essere mediato attraverso cromosomi o plasmidi, essere indotto o pre-esistere. I batteri resistenti ai macrolidi generano enzimi che conducono a metilazione dei residui di adenina sull'RNA ribosomiale e di conseguenza a inibizione del legame dell'antibiotico al ribosoma. Organismi resistenti ai macrolidi evidenziano generalmente resistenza crociata alle lincosamidi e alla streptogramina B basata su metilazione del sito di legame ribosomiale. Anche la claritromicina appartiene al gruppo dei forti induttori di questo enzima. Inoltre, i macrolidi hanno un'azione batteriostatica che si manifesta con l'inibizione di peptidil-transferasi ribosomiale.

Esiste una completa resistenza crociata tra claritromicina, eritromicina e azitromicina. Stafilococchi meticillino-resistenti e *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente sono resistenti ai macrolidi come la claritromicina.

### Breakpoint

La *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) 2010-04-27 (v 1.1), ha definito per la claritromicina i seguenti breakpoint, separando gli organismi sensibili dagli organismi resistenti.

		Breakpoint specie-correlati (S</R>)											Breakpoint <sup>A</sup> non specie-correlati S</R>			
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Altri streptococchi</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>		<i>N. meningitidis</i>	Anaerobi Gram-negativi	Anaerobi Gram-positivi
<b>Claritromicina</b> <sup>B,C</sup>	RD	--	--	--	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	IE	1/32 <sup>D</sup>	0,25/ 0,5	--	--	--	--	IE

- A. I breakpoint non-specie correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specie specifiche. Devono essere utilizzati solamente per specie non menzionate nella tabella o nelle note a piè di pagina. Tuttavia, i dati farmacodinamici per il calcolo dei breakpoint di macrolidi, lincosamine e streptogramine non specie-correlati non sono robusti, e quindi IE.
- B. L'eritromicina può essere usata per determinare la suscettibilità dei batteri elencati agli altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e roxitromicina).
- C. La claritromicina è utilizzata per l'eradicazione di *H. pylori* (MIC  $\leq$  0,25 mg/l per gli isolati di tipo selvatico).
- D. La correlazione tra le MIC macrolide - *H. influenzae* e la riuscita clinica è debole. Tuttavia, i breakpoint per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati stabiliti per categorizzare il tipo selvatico *H. influenzae* come intermedio.

La claritromicina è utilizzata per l'eradicazione di *H. pylori*; la minima concentrazione di inibizione (MIC)  $\leq$  0,25  $\mu$ g/ml stabilita come breakpoint suscettibile dal *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

#### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia nel tempo per specie selezionate ed è opportuno disporre di dati locali relativi alla resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. In base alle necessità, è opportuno richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</b>
<i>Streptococcus</i> gruppo F
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<b>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
<b>Microrganismi Anaerobi</b>
<i>Clostridium</i> spp., diversi da <i>C. difficile</i>
<b>Altri microorganismi</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i>
<i>Clamydophila psitacci</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema<sup>#</sup></b>
<b>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</b>
<i>Streptococcus</i> gruppo A*, C, G
<i>Streptococcus</i> gruppo B
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus</i> spp <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> , meticillino-suscettibili e meticillino-resistenti <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<b>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Microrganismi Anaerobi</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>

<b>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<b>Microrganismi Anaerobi</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Altri microorganismi</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

#  $\geq 10\%$  resistenza in almeno uno stato membro dell'Unione Europea.

\* Specie verso la quale l'efficienza è stata dimostrata con studi clinici (se suscettibile).

+ Specie indicata per la quale è stato osservato un alto tasso di resistenza (maggiore di 50%) in una o più aree/nazioni/regioni dell'UE.

§ Breakpoint per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati stabiliti per categorizzare il tipo selvatico di *H. influenzae* come intermedio.

### Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e di *Streptococcus* spp. alla claritromicina possono essere predette dal test della eritromicina.

L'esperienza clinica disponibile sulle sperimentazioni cliniche randomizzate controllate indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno in combinazione con un altro antibiotico, es. amoxicillina o metronidazolo, e, ad esempio, omeprazolo (somministrato ai livelli approvati) per 7 giorni, determinano un tasso di eradicazione di *H. pylori*  $> 80\%$  nei pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come previsto, sono stati osservati tassi di eradicazione significativamente più bassi nei pazienti con valori di base di isolati di *H. pylori* metronidazolo-resistente. Quindi, è opportuno tenere in considerazione l'informazione locale relativa alla prevalenza della resistenza e le linee guida terapeutiche nella scelta di un opportuno regime terapeutico combinato per la terapia di eradicazione del *H. pylori*. Inoltre, nei pazienti con infezione persistente, il potenziale sviluppo di una resistenza secondaria (nei pazienti con ceppi primari sensibili) ad un agente antimicrobico deve essere presa in considerazione per un nuovo regime di ri-trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La claritromicina è assorbita rapidamente e in modo adeguato dal tratto gastrointestinale - principalmente nel digiuno - ma subisce esteso metabolismo di primo passaggio dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di una compressa di 250 mg di claritromicina è di circa il 50%. L'assunzione di alimenti ritarda leggermente l'assorbimento ma non influisce sul livello di biodisponibilità. Perciò le compresse di claritromicina possono essere somministrate indipendentemente dall'assunzione di cibo. Data la sua struttura chimica (6-O-metileritromicina) la claritromicina è piuttosto resistente alla degradazione da parte degli acidi gastrici. Dopo la somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno negli adulti sono stati osservati livelli plasmatici massimi di 1-2  $\mu\text{g/ml}$  di claritromicina. Dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il livello plasmatico massimo era 2,8  $\mu\text{g/ml}$ .

Dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno il metabolita microbiologicamente attivo 14-idrossi raggiunge concentrazioni plasmatiche massime di 0,6  $\mu\text{g/ml}$ . Lo stato stazionario è raggiunto in 2 giorni di dosaggio.

### Distribuzione

La claritromicina penetra adeguatamente in diversi compartimenti, con un volume di distribuzione previsto di 200-400 l. La claritromicina produce concentrazioni in alcuni tessuti diverse volte superiori ai livelli della sostanza in circolo. È stato riscontrato un aumento di tali livelli sia nel tessuto tonsillare sia nel tessuto polmonare. La claritromicina penetra anche nella mucosa gastrica.

Il legame della claritromicina con le proteine plasmatiche è circa di 70% a concentrazioni terapeutiche.

### Biotrasformazione e eliminazione

La claritromicina viene metabolizzata ampiamente e rapidamente nel fegato. Il metabolismo avviene nel fegato e coinvolge il sistema del citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil claritromicina, decladinosil claritromicina e 14-idrossi claritromicina.

La farmacocinetica della claritromicina è non-lineare a causa della saturazione del metabolismo epatico a dosi elevate. L'emivita di eliminazione è aumentata da 2-4 ore dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno a 5 ore dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno. L'emivita del metabolita attivo 14-idrossi varia tra 5 e 6 ore dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno.

Circa il 20-40% della claritromicina è escreto come principio attivo immodificato nell'urina. Questa percentuale aumenta con l'incremento della dose. Un ulteriore 10-15% viene escreto nell'urina come 14-idrossi metabolita. Il rimanente viene escreto nelle feci. L'insufficienza renale aumenta i livelli di claritromicina nel plasma, se la dose non viene ridotta.

La clearance plasmatica totale è stata stimata in circa 700 ml/min (11,7 ml/s), con una clearance renale di circa 170 ml/min (2,8 ml/s).

### **POPOLAZIONI PARTICOLARI**

Insufficienza renale: la funzionalità renale ridotta determina un aumento dei livelli plasmatici di claritromicina e dei livelli del metabolita attivo nel plasma.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 4 settimane condotti sugli animali è stato riscontrato che la tossicità della claritromicina era correlata alla dose e alla durata del trattamento. In tutte le specie, i primi segni di tossicità sono stati osservati nel fegato, in cui le lesioni sono state osservate entro 14 giorni in cani e scimmie. I livelli sistemici di esposizione correlati a questi effetti tossici non sono noti in dettaglio, ma le dosi tossiche (300 mg/kg/giorno) erano notevolmente superiori alle dosi terapeutiche raccomandate per i soggetti umani. Gli altri tessuti interessati hanno incluso lo stomaco, il timo e altri tessuti linfoidi allo stesso modo dei reni. A dosi prossime a quelle terapeutiche, si è verificata infezione congiuntivale e lacrimazione solamente nei cani. A dosi di 400 mg/kg/giorno alcuni tra cani e scimmie hanno sviluppato opacità corneale e/o edema. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che la claritromicina non possiede potenziale genotossico.

Studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che la somministrazione di claritromicina a dosi due volte superiori alla dose clinica nei conigli (ev) e dieci volte superiore alla dose clinica nelle scimmie (os) ha determinato un aumento dell'incidenza degli aborti spontanei. Queste dosi sono state correlate a tossicità materna. Non sono state osservate embriotossicità o teratogenicità negli studi condotti sui ratti. Tuttavia, malformazioni cardiovascolari sono state osservate in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die. In topi, a dosi 70 volte superiori alla dose clinica, si è verificata palatoschisi con incidenza variabile (3-30%).

La claritromicina è stata ritrovata nel latte materno di animali durante l'allattamento.

In topi e ratti di 3 giorni di età, i valori di DL<sub>50</sub> sono risultati approssimativamente pari alla metà di quelli ottenuti negli animali adulti. Gli animali giovani presentavano profili di tossicità simili a quelli degli animali maturi nonostante alcuni studi abbiano riscontrato un'accresciuta nefrotossicità nei ratti neonati. Negli animali giovani sono state riportate anche lievi riduzioni di eritrociti, piastrine e leucociti.

Non sono stati effettuati test sulla carcinogenicità della claritromicina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Povidone (K30)

Rivestimento

Ipromellosa  
Glicole propilenico  
Titanio diossido (E 171)  
Idrossipropilcellulosa  
Vanillina  
Acido sorbico  
Ferro ossido giallo (E 172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC /PVdC/Alluminio

Confezioni:

250 mg

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 32, 40, 42, 45, 49, 50, 56, 60, 72, 75, 90, 100, 120, 140, 250, 500 o 1000 compresse rivestite con film.

500 mg

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 24, 28, 30, 32, 42, 45, 49, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 100, 140, 168, 250, 500 o 1000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC. n. 041217011/M - "250 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL

AIC. n. 041217023/M - "250 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217035/M - "250 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217047/M - "250 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217050/M - "250 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217062/M - "250 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217074/M - "250 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217086/M - "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217098/M - "250 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217100/M - "250 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217112/M - "250 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217124/M - "250 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217136/M - "250 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217148/M - "250 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217151/M - "250 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217163/M - "250 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217175/M - "250 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217187/M - "250 mg compresse rivestite con film" 32 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217199/M - "250 mg compresse rivestite con film" 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217201/M - "250 mg compresse rivestite con film" 42 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217213/M - "250 mg compresse rivestite con film" 45 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217225/M - "250 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217237/M - "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217249/M - "250 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217252/M - "250 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217264/M - "250 mg compresse rivestite con film" 72 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217276/M - "250 mg compresse rivestite con film" 75 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217288/M - "250 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217290/M - "250 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217302/M - "250 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217314/M - "250 mg compresse rivestite con film" 140 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217326/M - "250 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217338/M - "250 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217340/M - "250 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217353/M - "500 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217365/M - "500 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217377/M - "500 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217389/M - "500 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217391/M - "500 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217403/M - "500 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217415/M - "500 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217427/M - "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217439/M - "500 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217441/M - "500 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217454/M - "500 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217466/M - "500 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217478/M - "500 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217480/M - "500 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217492/M - "500 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217504/M - "500 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217516/M - "500 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217528/M - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217530/M - "500 mg compresse rivestite con film" 32 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217542/M - "500 mg compresse rivestite con film" 42 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217555/M - "500 mg compresse rivestite con film" 45 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217567/M - "500 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217579/M - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC. n. 041217581/M - "500 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217593/M - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217605/M - "500 mg compresse rivestite con film" 70 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217617/M - "500 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217629/M - "500 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217631/M - "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217643/M - "500 mg compresse rivestite con film" 140 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217656/M - "500 mg compresse rivestite con film" 168 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217668/M - "500 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217670/M - "500 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC. n. 041217682/M - "500 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in blister PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

30/12/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

12/2011