

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Teva 250 mg compresse rivestite con film

Claritromicina Teva 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**250mg:** Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di claritromicina.

**500mg:** Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di claritromicina.

Eccipienti con effetti noti:

**250 mg:** Ogni compressa rivestita con film contiene 0,297 mg di lacca di tartrazina (E102) e 0,003 mg di lacca di alluminio rosso allura (E129).

**500 mg:** Ogni compressa rivestita con film contiene 0,135 mg di lacca di tartrazina (E102) e 0,009 mg di lacca di alluminio rosso allura (E129).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

**250 mg**

Compressa ovale rivestita con film, di colore giallo, con impressa su un lato la cifra "93" e la cifra "7157" sull'altro.

**500 mg**

Compressa ovale rivestita con film, di colore giallo chiaro, con impressa su un lato la cifra "93" e la cifra "7158" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Claritromicina Teva è indicata negli adulti e negli adolescenti sopra i 12 anni di età per il trattamento di infezioni batteriche acute e croniche, causate da batteri claritromicina-sensibili.

- Infezioni delle vie respiratorie superiori come, ad esempio, faringite e sinusite.

- Infezioni delle vie respiratorie inferiori, quali esacerbazioni acute di bronchite cronica e polmonite acquisita in comunità.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli, di entità da lieve a moderata.

Clariromicina Teva può essere usata anche in associazione con regimi terapeutici antibatterici appropriati e un agente anti-ulcera per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con ulcere associate a *H. pylori* (vedere paragrafo 4.2).

È opportuno tenere in considerazione le indicazioni ufficiali relative all'uso appropriato di agenti antibatterici.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La posologia della claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere, in ogni caso, stabilita dal medico.

Sono disponibili compresse da 250 e 500 mg.

### **Posologia**

#### Adulti e adolescenti (12 anni e oltre)

La dose raccomandata è 250 mg due volte al giorno.

Nelle infezioni gravi, la dose può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno.

Nelle infezioni respiratorie, dato il livello elevato di resistenza di alcuni microrganismi patogeni (per esempio *S. pneumoniae*), la penicillina resta l'antibiotico di prima scelta. La claritromicina può essere usata nei pazienti con ipersensibilità nota alla penicillina o nei casi in cui l'uso della penicillina sarebbe inappropriato per altri motivi.

#### Eradicazione di *H. pylori* negli adulti

Nei pazienti con ulcera peptica dovuta a infezione da *H. pylori*, la claritromicina può essere somministrata a una dose di 500 mg due volte al giorno in associazione con altri trattamenti antimicrobici appropriati e inibitori della pompa-protonica.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza, i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale). Non sono disponibili dati a sufficienza per raccomandare uno schema posologico per l'utilizzo di claritromicina IV in pazienti di età inferiore a 18 anni. Claritromicina Teva compresse non è adatta per i bambini di età inferiore a 12 anni e di peso inferiore a 30 kg. Altre forme farmaceutiche sono più adatte a questi pazienti.

## Anziani

Come per gli adulti.

## Compromissione renale

In pazienti con danno renale con un valore della clearance della creatinina minore di 30 mL/min, il dosaggio di claritromicina deve essere dimezzato, ad es. 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. Il trattamento non deve essere proseguito oltre i 14 giorni in questi pazienti.

## Durata della terapia

La durata della terapia con claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e, in ogni caso, deve essere stabilita dal medico.

- La durata consueta del trattamento è 6-14 giorni.
- La terapia deve essere proseguita per almeno 2 giorni dopo la remissione dei sintomi.
- Nelle infezioni causate da *Streptococcus pyogenes* (streptococchi beta-emolitici di gruppo A), la durata deve essere di almeno 10 giorni.

La terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, per esempio claritromicina 500 mg (due compresse da 250 mg o una compressa da 500 mg) due volte al giorno in associazione con amoxicillina 1000 mg due volte al giorno e omeprazolo 20 mg due volte al giorno, deve essere proseguita per 7 giorni.

## Modo di somministrazione

La claritromicina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo (vedere paragrafo 5.2).

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli altri farmaci antibiotici macrolidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- La somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci è controindicata: astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide o terfenadina dal momento che possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.
- La somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ad es. ergotamina o diidroergotamina) è controindicata, dato che questo può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam orale è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

- La claritromicina non deve essere data a pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento congenito o accertato prolungamento acquisito dell'intervallo QT) o aritmia ventricolare cardiaca, incluse le torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa del maggior rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Come con altri forti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata nei pazienti che assumono colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere data a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina è controindicata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in combinazione con compromissione renale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Gravidanza

Il medico non deve prescrivere claritromicina a donne in gravidanza senza aver attentamente valutato i benefici a fronte del rischio, in particolare durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

##### Compromissione epatica

La claritromicina viene metabolizzata principalmente dal fegato. Perciò è opportuno usare cautela nella somministrazione di claritromicina a pazienti che presentano compromissione della funzionalità epatica.

Con claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica, inclusi enzimi epatici aumentati, epatite epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono avere avuto una malattia epatica preesistente o possono aver preso altri medicinali epatotossici. I pazienti devono essere informati che è necessario interrompere il trattamento e contattare il medico se sviluppano segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome dolorabile.

##### Compromissione renale

Si consiglia cautela nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Cautela deve anche essere esercitata quando la claritromicina viene somministrata ai pazienti con compromissione renale da moderato a grave.

### Diarrea e colite

È stata segnalata colite pseudomembranosa con quasi tutti gli antibatterici, macrolidi compresi, che può avere una gravità da lieve a potenzialmente fatale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, claritromicina compresa, è stata segnalata diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con antibatterici altera la flora normale del colon, il che può causare un'eccessiva proliferazione di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che manifestano diarrea dopo l'uso di antibiotici. È necessaria un'attenta anamnesi, in quanto è stato segnalato che la CDAD può manifestarsi oltre due mesi dopo la somministrazione di antibatterici. Pertanto, prendere in considerazione la sospensione della terapia con claritromicina a prescindere dall'indicazione. Eseguire test microbici e iniziare il trattamento adeguato. Evitare i farmaci che inibiscono la peristalsi.

### Colchicina

Dopo l'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di tossicità da colchicina in caso d'uso concomitante di claritromicina e colchicina, soprattutto in anziani e/o pazienti con insufficienza renale, alcuni con esito fatale (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### Triazolobenzodiazepine

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam per via endovenosa o per bocca (oromucosale) (vedere paragrafo 4.5).

### Aminoglicosidi

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, soprattutto aminoglicosidi. Il monitoraggio della funzionalità vestibolare e uditiva deve essere effettuato durante e dopo il trattamento.

### Eventi cardiovascolari

In pazienti trattati con macrolidi, tra cui claritromicina, sono stati osservati prolungamenti dell'intervallo QT, i cui effetti si riflettono sulla ripolarizzazione cardiaca, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8).

Dato l'aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta), la claritromicina è controindicata:

- in pazienti che assumono astemizolo, cisapride, domperidone, pimozone e terfenadina;
- in pazienti con disturbi degli elettroliti quali ipomagnesiemia e ipokaliemia;
- e in pazienti con storia di prolungamento del QT o aritmia ventricolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:

- Pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante;
- Pazienti che, contemporaneamente, assumono altri medicinali associati ad un prolungamento dell'intervallo QT oltre a quelli che sono controindicati (vedere paragrafo 4.5).

Studi epidemiologici che valutavano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con i macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associato ai macrolidi, tra cui la claritromicina. Durante la prescrizione della claritromicina si devono bilanciare questi risultati con i benefici del trattamento.

### Polmonite

In vista della resistenza emergente dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante eseguire test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per la polmonite acquisita in comunità. Nella polmonite acquisita in comunità, claritromicina deve essere usata in associazione a ulteriori antibiotici appropriati.

### Infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata

Queste infezioni sono più spesso causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi resistenti ai macrolidi. Pertanto, è importante eseguire test di sensibilità. Nei casi in cui non possono essere usati antibiotici beta-lattamici (per es. in caso di allergia), altri antibiotici come clindamicina possono essere il farmaco di prima scelta.

Attualmente, si ritiene che i macrolidi abbiano un ruolo solo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris ed erisipela e in situazioni in cui non può essere usato il trattamento con penicilline.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) (ad es. pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, e eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS)), la terapia con claritromicina deve essere interrotta immediatamente e occorre iniziare urgentemente un trattamento appropriato.

### Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Devono essere prese precauzioni quando la claritromicina viene prescritta con altre statine. Sono stati osservati casi di rhabdomiolisi in pazienti trattati con claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si consiglia di prescrivere la dose più bassa registrata delle statine. Può essere considerato l'uso di una statina non

dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

#### Agenti ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (come sulfaniluree) e/o insulina può causare un'ipoglicemia significativa. Si consiglia l'attento monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Anticoagulanti orali

Sussiste un rischio di grave emorragia e di aumenti significativi del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando claritromicina viene somministrata in concomitanza a warfarin (vedere paragrafo 4.5). INR e tempi di protrombina devono essere monitorati frequentemente durante la somministrazione concomitante di claritromicina e anticoagulanti orali.

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### Helicobacter pylori

L'utilizzo di una qualsiasi terapia antibiotica, come con claritromicina, per trattare le infezioni da *H.pylori* può provocare la selezione di batteri resistenti al farmaco.

#### Sov

L'uso prolungato, come con altri antibiotici, può causare la colonizzazione, con aumento del numero di funghi e batteri non sensibili. Se si verificano sovrainfezioni, si deve instaurare una terapia appropriata.

#### Resistenza crociata e ipersensibilità crociata con altri antibiotici

Prestare inoltre attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina e altri macrolidi, come pure lincomicina e clindamicina.

Pazienti ipersensibili alla lincomicina o alla clindamicina possono anche essere ipersensibili alla claritromicina. Perciò, è opportuno usare cautela quando si prescrive claritromicina a questi pazienti.

#### Miastenia grave

Come per altri macrolidi, la claritromicina può causare una riacutizzazione o l'aggravamento della miastenia gravis e deve perciò essere usata con cautela in pazienti con questa malattia.

#### Interazioni con CYP3A4

La claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata contemporaneamente a farmaci in grado di indurre l'enzima del citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4 e l'uso concomitante con altri farmaci ampiamente metabolizzati da questo enzima deve essere limitato alle situazioni in cui sia chiaramente indicato (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

*Tartrazina lacca di alluminio e lacca di alluminio rosso allura*

Questo farmaco contiene tartrazina (E102) e lacca di alluminio rosso allura (E129) che possono causare reazioni allergiche.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

**L'uso dei seguenti farmaci è rigorosamente controindicato a causa del potenziale di gravi effetti di interazione farmacologica.**

#### Astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide, e terfenadina

Sono stati segnalati livelli elevati di cisapride nei pazienti che hanno assunto claritromicina e cisapride in concomitanza. Questi possono causare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprese tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Nei pazienti che hanno assunto claritromicina e pimozide in concomitanza sono stati osservati effetti simili (vedere paragrafo 4.3).

Sono state segnalate alterazioni del metabolismo di terfenadina dovute ai macrolidi, con conseguenti aumenti dei livelli di terfenadina che è stata occasionalmente associata ad aritmie cardiache, come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio condotto su 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha comportato una duplicazione o triplicazione del livello sierico del metabolita acido di terfenadina e un prolungamento dell'intervallo QT che non ha portato ad alcun effetto clinicamente rilevabile. Sono stati osservati effetti simili con la somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

#### Colchicina

Colchicina è un substrato sia per il CYP3A, sia per il trasportatore di efflusso la P-glicoproteina (Pgp). Claritromicina e altri macrolidi sono noti per l'inibizione del CYP3A e della Pgp. Quando claritromicina e colchicina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp e/o del CYP3A da parte di claritromicina, può comportare una maggiore esposizione a colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Alcaloidi dell'ergot

Le segnalazioni dopo l'immissione in commercio indicano che la somministrazione concomitante di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot,

caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina e degli alcaloidi dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Lomitapide

La co-somministrazione di claritromicina con lomitapide è controindicata a causa del potenziale aumento marcato delle transaminasi (vedere paragrafo 4.3).

#### Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto le statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, aumentando il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Segnalazioni di rhabdomiolisi sono state ricevute per i pazienti che assumevano claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Deve essere usata cautela nel prescrivere claritromicina con le statine. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si consiglia di prescrivere la dose più bassa registrata della statina. Può essere considerato l'uso di una statina non dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

#### Midazolam orale

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Ticagrelor o ranolazina

La concomitante somministrazione con ticagrelor o ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### **Effetti di altri farmaci su claritromicina**

I farmaci che sono induttori del CYP3A (per es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo di claritromicina. Questo può comportare livelli subterapeutici di claritromicina con una conseguente riduzione dell'efficacia. Inoltre, può essere necessario il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo rilevante per l'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e

claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina e una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina, associati ad un maggiore rischio di uveite.

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.

I farmaci seguenti sono noti per la loro influenza o si sospetta che influenzino le concentrazioni in circolo di claritromicina; può essere necessario adeguare la dose di claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

#### Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Forti induttori del sistema del metabolismo del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo di claritromicina e quindi abbassare i livelli plasmatici di claritromicina, aumentando quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita che è attivo anche a livello microbiologico. Poiché le attività microbiologiche di claritromicina e di 14-OH-claritromicina sono diverse per i vari batteri, l'effetto terapeutico desiderato potrebbe essere ostacolato durante la somministrazione concomitante di claritromicina e induttori dell'enzima.

#### Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata diminuita dall'etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, risultavano aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha un'attività ridotta verso il *Mycobacterium avium complex* (MAC), l'azione generale contro questo patogeno può risultare alterata; pertanto devono essere presi in considerazione medicinali alternativi alla claritromicina per il trattamento di MAC.

#### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg al giorno e claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha portato ad aumenti della concentrazione media minima di claritromicina ( $C_{min}$ ) allo *steady state* e dell'area sottesa alla curva (AUC) rispettivamente del 33% e del 18%. Le concentrazioni allo *steady state* del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state significativamente influenzate dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario alcun adeguamento della dose di claritromicina.

#### Antiacidi e ranitidina

Un aumento delle concentrazioni di claritromicina nel plasma si può verificare anche nel caso di somministrazione di quest'ultima in concomitanza con antiacidi o ranitidina. Non è necessario adeguare il dosaggio.

#### Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni otto ore e 500 mg di claritromicina ogni dodici ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della  $C_{max}$  della claritromicina pari al 31%, un aumento della  $C_{min}$  del 182% ed un aumento della AUC del 77%. E' stata notata una inibizione, praticamente completa, della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzionalità renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio.

Tuttavia, in pazienti con danno renale, deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico:

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 mL/minuto, il dosaggio della claritromicina deve essere ridotto del 50%.

Nei pazienti con clearance della creatinina <30 mL/minuto il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 75%.

Non somministrare contemporaneamente più di 1 g/giorno di claritromicina con ritonavir.

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta devono essere presi in considerazione adeguamenti a dosi simili quando ritonavir si usa come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori delle proteasi dell'HIV, compresi atazanavir e saquinavir (vedere la sezione sottostante, Interazioni farmacologiche bidirezionali).

## **Effetto della claritromicina su altri farmaci**

### Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, la quale è nota per la sua attività di inibizione del CYP3A, e di un farmaco principalmente metabolizzato dal CYP3A può essere associata ad aumenti delle concentrazioni dei farmaci che potrebbero aumentare o prolungare gli effetti sia terapeutici, sia avversi del farmaco concomitante.

L'uso della claritromicina è controindicato in pazienti che ricevono i substrati del CYP3A astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide e terfenadina a causa del rischio di prolungamento del QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, e torsione di punta (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso di claritromicina è controindicato anche con alcaloidi dell'ergot, midazolam orale, inibitori della HMG-CoA riduttasi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad es. lovastatina e simvastatina), colchicina, ticagrelor e ranolazina (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di claritromicina con lomitapide è controindicata a causa del potenziale di aumentare notevolmente le transaminasi (vedere paragrafo 4.3).

È richiesta cautela se claritromicina è co-somministrata con altri farmaci noti come substrati enzimatici del CYP3A, soprattutto se il substrato del

CYP3A presenta un margine di sicurezza ristretto (per es. carbamazepina) e/o il substrato è ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Possono essere presi in considerazione adeguamenti della dose e, se possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci principalmente metabolizzati dal CYP3A devono essere attentamente monitorate nei pazienti che assumono claritromicina.

Farmaci o classi di farmaci che sono noti per essere o si sospetta che siano metabolizzati dallo stesso isoenzima del CYP3A includono (ma questo elenco non è completo): alprazolam, carbamazepina, cilostazolo, ciclosporina, disopiramide, ibrutinib, metilprednisolone, midazolam (endovenoso), omeprazolo, anticoagulanti orali (per es. warfarin, rivaroxaban, apixaban), antipsicotici atipici (per es. quietapina), chinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vinblastina. I farmaci che interagiscono con meccanismi simili attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 includono fenitoina, teofillina e valproato.

### Anticoagulanti orali

#### *Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)*

Il DOAC dabigatran è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina è co-somministrata con questi agenti, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Warfarin e acenocumarolo*

In casi isolati, pazienti che ricevono una terapia in combinazione con claritromicina e anticoagulanti orali possono manifestare un aumento degli effetti farmacologici e anche effetti tossici a questi farmaci. Il rapporto internazionale normalizzato (INR) o il tempo di protrombina deve essere attentamente monitorato mentre i pazienti assumono simultaneamente claritromicina e anticoagulanti orali.

### Antiaritmici

Dopo l'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di torsioni di punta che si sono verificate con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Gli elettrocardiogrammi devono essere monitorati per il prolungamento dell'intervallo QT durante la somministrazione concomitante di claritromicina con questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

Sono stati segnalati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e disopiramide. Pertanto, i livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati durante la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide.

### Agenti ipoglicemizzanti orali/insulina

Con alcuni farmaci ipoglicemizzanti come nateglinide e repaglinide, l'uso concomitante di claritromicina può risultare in un'inibizione dell'enzima CYP3A, che può condurre ad ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio.

### Omeprazolo

Claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in associazione a omeprazolo (40 mg al giorno) ad adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state di omeprazolo sono aumentate ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  e  $t_{1/2}$  aumentati rispettivamente del 30%, 89% e 34%) con la somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio del pH gastrico nelle 24 ore è stato di 5,2 quando omeprazolo è stato somministrato in monoterapia e di 5,7 quando omeprazolo è stato somministrato in concomitanza a claritromicina.

### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ognuno di questi inibitori delle fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, il quale può essere inibito da claritromicina somministrata in concomitanza. La somministrazione concomitante di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil comporterebbe probabilmente una maggiore esposizione agli inibitori delle fosfodiesterasi. Quando sildenafil, tadalafil e vardenafil vengono somministrati in concomitanza a claritromicina, occorre prendere in considerazione la diminuzione della dose di questi farmaci.

### Teofillina e carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano un aumento modesto ma statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) dei livelli di teofillina o carbamazepina in circolo quando uno di questi farmaci viene somministrato in concomitanza a claritromicina. Può essere necessario prendere in considerazione una diminuzione della dose.

### Tolterodina

La via primaria del metabolismo di tolterodina è l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottogruppo della popolazione priva del CYP2D6, la via del metabolismo identificata è il CYP3A. In questo sottogruppo della popolazione, l'inibizione del CYP3A comporta concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente maggiori. Può essere necessaria una diminuzione della dose di tolterodina in presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, nella popolazione con scarso metabolismo del CYP2D6.

### Triazolobenzodiazepine (per es. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato somministrato in concomitanza a compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo la somministrazione endovenosa di midazolam. Se midazolam per endovena viene somministrato in concomitanza con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per consentire l'adeguamento della dose. La somministrazione di midazolam per via

oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni si applicano anche ad altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, compreso triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine che non sono metabolizzate dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile un'interazione clinicamente importante con claritromicina.

Dopo l'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di interazioni farmacologiche e di effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per verificare effetti farmacologici aumentati sul SNC.

#### 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.

#### Aprepitant, eletriptan, alofantrina e ziprasidone

Non ci sono dati disponibili sugli studi in vivo nell'uomo che descrivono l'interazione tra la claritromicina e i seguenti farmaci: aprepitant, eletriptan, alofantrina e ziprasidone. Tuttavia, dato che gli studi in vitro suggeriscono che questi farmaci sono substrati del CYP3A, deve essere usata cautela quando questi sono co-somministrati con claritromicina. Eletriptan non deve essere co-somministrato con inibitori del CYP3A come la claritromicina.

### **Altre interazioni farmacologiche**

#### Aminoglicosidi

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici, in particolare con gli aminoglicosidi (vedere paragrafo 4.4).

#### Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato per il trasportatore di efflusso, la P-glicoproteina (Pgp). Claritromicina è nota per l'inibizione della Pgp. Quando claritromicina e digossina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp da parte di claritromicina può comportare una maggiore esposizione alla digossina. Nella sorveglianza post-marketing, sono state segnalate anche concentrazioni sieriche elevate di digossina

nei pazienti che hanno ricevuto claritromicina e digossina in concomitanza. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici compatibili con una tossicità da digossina, comprese aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate attentamente quando i pazienti ricevono digossina e claritromicina in concomitanza.

### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di claritromicina compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo stato stazionario. Poiché sembra che claritromicina interferisca con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata in concomitanza, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina in modo che vi sia un intervallo di 4 ore tra ogni farmaco. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV che assumono la sospensione di claritromicina con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando claritromicina viene somministrata mediante infusione endovenosa.

### Fenitoina e valproato

Vi sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori del CYP3A, compresa claritromicina, con farmaci che non si riteneva fossero metabolizzati dal CYP3A (per es. fenitoina e valproato). Per questi farmaci, si consigliano determinazioni dei livelli sierici in caso di somministrazione in concomitanza con claritromicina. Sono stati segnalati livelli sierici aumentati.

## **Interazioni farmacologiche bidirezionali**

### Atazanavir

Sia claritromicina, sia atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A ed esiste evidenza di un'interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha comportato un aumento del doppio dell'esposizione a claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione a 14-OH-claritromicina, con un aumento dell'AUC di atazanavir del 28%. Data l'ampia finestra terapeutica per claritromicina, non è necessaria alcuna diminuzione della dose nei pazienti con funzionalità renale normale.

Per i pazienti con funzionalità renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 mL/min.), la dose di claritromicina deve essere diminuita del 50%.

Per i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min., la dose di claritromicina deve essere diminuita del 75% utilizzando una formulazione di claritromicina appropriata.

Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno non devono essere somministrate in concomitanza con inibitori delle proteasi.

### Bloccanti del canale del calcio

Si raccomanda cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e inibitori dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio, verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come gli inibitori dei canali del calcio possono causare un aumento dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica sono stati osservati in pazienti che assumevano claritromicina e verapamil in concomitanza.

#### Itraconazolo

Sia claritromicina sia itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A che comportano un'interazione farmacologica bidirezionale. Claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina in concomitanza devono essere monitorati con attenzione per verificare segni o sintomi di un effetto farmacologico aumentato o prolungato.

#### Saquinavir

Sia claritromicina sia saquinavir sono substrati e inibitori del CYP3A ed esiste evidenza di un'interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule di gelatina molli, 1200 mg tre volte al giorno) in 12 volontari sani ha comportato valori di AUC allo steady state e di  $C_{max}$  di saquinavir che sono stati più alti del 177% e del 187% rispetto a quelli osservati con saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e  $C_{max}$  di claritromicina sono stati di circa del 40% più elevati di quelli osservati con claritromicina in monoterapia. Non è necessario alcun adeguamento della dose quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni ottenute da studi di interazione farmacologica che utilizzano la formulazione in capsule di gelatina molli possono non essere rappresentative degli effetti osservati utilizzando le capsule di gelatina rigide di saquinavir. Le osservazioni ottenute da studi di interazione farmacologica eseguiti con saquinavir in monoterapia possono non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia a base di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato in concomitanza con ritonavir, occorre prendere in considerazione gli effetti potenziali di ritonavir su claritromicina.

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

#### Gravidanza

La sicurezza di claritromicina per l'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su animali e dall'esperienza nell'uomo non può essere esclusa la possibilità di effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale. Alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto all'assenza di uso di antibiotici o all'uso di altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di gravi malformazioni congenite con l'uso di macrolidi,

compresa la claritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti.

Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio.

### Allattamento

Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento dei neonati. La claritromicina è escreta nel latte materno in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceverebbe circa l'1,7% della dose materna di claritromicina aggiustata per il peso. Pertanto, diarrea e infezioni fungine delle membrane mucose possono verificarsi nei neonati allattati al seno, così da rendere necessario interrompere l'allattamento al seno. Si deve considerare anche la possibilità di sensibilizzazione. La claritromicina deve inoltre essere usata solo se i benefici per la madre sono superiori ai potenziali rischi per il neonato.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di claritromicina sulla fertilità nell'uomo. Nel ratto, studi di fertilità non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sulla fertilità.

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

Non ci sono dati disponibili sugli effetti della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il rischio di capogiri, vertigini, stato confusionale e disorientamento che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto presente prima che il paziente guidi o utilizzi macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **a. Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse più frequenti e comuni correlate alla terapia con claritromicina per la popolazione sia adulta sia pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e gusto alterato. Queste reazioni avverse sono generalmente di intensità lieve e sono coerenti con il noto profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidici (vedere "Elenco Tabulato delle reazioni avverse" al paragrafo 4.8).

Non è stata osservata alcuna differenza significativa dell'incidenza di queste reazioni gastrointestinali durante sperimentazioni cliniche tra popolazioni di pazienti con o senza infezioni micobatteriche preesistenti.

### **b. Elenco tabulato delle reazioni avverse**

La tabella seguente illustra le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing con compresse di claritromicina a rilascio immediato, granuli per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Le reazioni considerate almeno potenzialmente correlate a claritromicina sono classificate per organi e frequenza utilizzando la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente quando è stato possibile valutare la gravità.

| <b>Sistemi e organi</b>                       | <b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>  | <b>Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b> | <b>Non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b> |
|---|--|---|--|--|---|
| Infezioni ed infestazioni                     |  |   | Cellulite <sup>1</sup> , candidiasi, gastroenterite <sup>2</sup> , infezione <sup>3</sup> , infezione vaginale |  | Colite pseudomembranosa, erisipela, eritrasma   |
| Patologie del sistema emolinfopoietico        |  |   | Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>                   |  | Agranulocitosi, trombocitopenia   |
| Disturbi del sistema immunitario <sup>5</sup> |  |   | Reazione anafilattoide <sup>1</sup> , ipersensibilità  |  | Reazione anafilattica, angioedema   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione   |  |   | Anoressia, appetito diminuito  |  | Ipoglicemia <sup>5</sup>  |
| Disturbi psichiatrici                         |  | Insonnia  | Ansia, nervosismo <sup>3</sup>   |  | Disturbo psicotico, stato confusionale <sup>5</sup> , depersona                         |

|   |  |   |   |  |   |
|---|--|---|---|--|---|
|   |  |   |   |  | lizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali, mania |
| Patologie del sistema nervoso                     |  | Disgeusia, cefalea                                    | Perdita di coscienza <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , capogiri, sonnolenza <sup>7</sup> , tremori   |  | Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia                           |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           |  |   | Vertigini, udito compromesso, tinnito   |  | Sordità   |
| Patologie cardiache                               |  |   | Arresto cardiaco <sup>1</sup> , fibrillazione atriale <sup>1</sup> , intervallo QT prolungato all'elettrocardiogramma, extrasistoli <sup>1</sup> , palpitazioni |  | Torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare       |
| Patologie vascolari                               |  | Vasodilatazione <sup>1</sup>                          |   |  | Emorragia   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche |  |   | Asma <sup>1</sup> , epistassi <sup>2</sup> , embolia polmonare <sup>1</sup>   |  |   |
| Patologie gastrointestinali                       |  | Diarrea, vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale | Esofagite <sup>1</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo <sup>2</sup> , gastrite, proctalgia <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distensione                |  | Pancreatite acuta, scolorimento della lingua, scolorimento dei denti          |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   |  |  | addominale <sup>4</sup> ,<br>stipsi, bocca<br>secca,<br>eruttazione,<br>flatulenza   |   |
| Patologi<br>e<br>epatobili<br>ari                                   |  | Test di<br>funzionali<br>tà epatica<br>anomali | Colestasi <sup>4</sup> ,<br>epatite <sup>4</sup> ,<br>alanina<br>aminotransfer<br>asi aumentata,<br>aspartato<br>aminotransfer<br>asi aumentata,<br>gamma-<br>glutamilttransfe<br>rasi<br>aumentata <sup>4</sup> | Insufficien<br>za epatica,<br>ittero<br>epatocellul<br>are  |
| Patologi<br>e della<br>cute e<br>del<br>tessuto<br>sottocut<br>aneo |  | Rash,<br>iperidrosi                            | Dermatite<br>bollosa <sup>1</sup> ,<br>prurito,<br>orticaria, rash<br>maculo-<br>papulare <sup>3</sup>   | Reazioni<br>avverse<br>cutanee<br>severe<br>(SCAR) (ad<br>es.<br>pustolosi<br>esantemat<br>ica acuta<br>generalizz<br>ata<br>(AGEP),<br>sindrome<br>di<br>Stevens-<br>Johnson,<br>necrolisi<br>epidermic<br>a tossica,<br>eruzione<br>cutanea<br>con<br>eosinofilia<br>e sintomi<br>sistemici<br>indotta da<br>farmaco<br>(DRESS)),<br>acne |
| Patologi<br>e del<br>sistema<br>muscolo<br>scheletri                |  |  | Spasmi<br>muscolari <sup>3</sup> ,<br>rigidità<br>muscolocletric<br>a <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup> ,  | Rabdomiol<br>isi <sup>5</sup> ,<br>miopatia   |

|  |   |  |  |  |   |
|--|---|--|--|--|---|
| co e del tessuto connettivo  |   |  | artralgia  |  |   |
| Patologie renali e urinarie  |   |  | Creatininemia aumentata <sup>1</sup> , urea nel sangue aumentata <sup>1</sup>  |  | Insufficienza renale, nefrite interstiziale   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Flebite nella sede di somministrazione <sup>1</sup> | Dolore nella sede di somministrazione <sup>1</sup> , infiammazione nella sede di somministrazione <sup>1</sup> | Malessere <sup>4</sup> , piressia <sup>3</sup> , astenia, dolore toracico <sup>4</sup> , brividi di freddo <sup>4</sup> , stanchezza <sup>4</sup>                |  |   |
| Esami diagnostici  |   |  | Rapporto albumina/globuline anomalo <sup>1</sup> , fosfatasi alcalina nel sangue aumentata <sup>4</sup> , lattato deidrogenasi nel sangue aumentata <sup>4</sup> |  | Rapporto internazionale normalizzato aumentato, tempo di protrombina prolungato, colore delle urine anomalo |

\* Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina.

<sup>1</sup> Reazioni avverse al farmaco segnalate solo per la formulazione in polvere per soluzione iniettabile

<sup>2</sup> Reazioni avverse al farmaco segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio prolungato

<sup>3</sup> Reazioni avverse al farmaco segnalate solo per la formulazione in granuli per sospensione orale

<sup>4</sup> Reazioni avverse al farmaco segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio immediato

<sup>5</sup> Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

### **c. Descrizione di reazioni avverse selezionate**

Flebite nella sede di somministrazione, dolore nella sede di somministrazione, dolore nella sede di puntura del vaso e infiammazione nella sede di somministrazione sono specifici della formulazione endovenosa di claritromicina.

In alcune segnalazioni di rhabdmiolisi, claritromicina è stata somministrata in concomitanza con altri farmaci conosciuti per essere associati con la rhabdmiolisi ( come statine, fibrati, colchicina o allopurinolo) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Vi sono state rare segnalazioni di ipoglicemia, alcune delle quali si sono verificate nei pazienti trattati in concomitanza con agenti ipoglicemizzanti orali o insulina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dopo l'immissione in commercio sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per gli effetti farmacologici aumentati sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Vi sono state rare segnalazioni di compresse di claritromicina a rilascio prolungato nelle feci, molte delle quali si sono verificate in pazienti con disturbi gastrointestinali anatomici (ileostomia o colostomia incluse) o funzionali con tempi di transito gastrointestinale ridotti. In molti casi sono stati segnalati residui di compresse in episodi di diarrea. Per i pazienti con residui di compresse nelle feci e nessun miglioramento della condizione, si consiglia il passaggio a una formulazione di claritromicina diversa (per es. la sospensione) o a un altro antibiotico.

Popolazione speciale: Reazioni avverse nei pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo "Altre popolazioni speciali").

### **d. Popolazione pediatrica**

Sono state condotte sperimentazioni cliniche con la sospensione pediatrica di claritromicina in bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto, i bambini al di sotto di 12 anni devono usare la sospensione di claritromicina per uso pediatrico.

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini sono prevedibilmente le stesse degli adulti.

### **e. Altre popolazioni speciali**

#### *Pazienti immunocompromessi*

Nei pazienti affetti da AIDS e in altri pazienti immunocompromessi trattati con dosi maggiori di claritromicina per periodi di tempo prolungati a causa di infezioni micobatteriche, è stato spesso difficile distinguere gli eventi avversi potenzialmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni di base della malattia del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o altra malattia intercorrente.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse segnalate più frequentemente dai pazienti trattati con dosi giornaliere totali di claritromicina di 1000 mg e 2000 mg sono state: nausea, vomito, gusto alterato, dolore addominale, diarrea, rash, flatulenza, cefalea, stipsi, disturbo dell'udito, aumento della transaminasi sierica glutammico ossalacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutammico piruvica (SGPT). Ulteriori eventi di bassa frequenza sono stati dispnea, insonnia e bocca secca. Le incidenze sono state paragonabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma sono state generalmente da 3 a 4 volte più frequenti per i pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi, le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando i valori non rientranti nel livello seriamente anomalo (vale a dire il limite alto o basso estremo) per il test specificato. Sulla base di questi criteri, circa il 2-3% dei pazienti che hanno assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno hanno avuto livelli elevati gravemente anomali di SGOT e SGPT e conte eccessivamente basse di globuli bianchi e delle piastrine. Una percentuale inferiore di pazienti in questi gruppi di dosaggio ha inoltre avuto livelli di azotemia elevati. Nei pazienti che hanno assunto 4000 mg al giorno sono state osservate incidenze lievemente superiori dei valori anomali per tutti i parametri ad eccezione dei globuli bianchi.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

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 grammi di claritromicina e ha mostrato uno stato mentale alterato, comportamento paranoide, ipokaliemia e ipossiemia.

### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere significativamente influenzati da emodialisi o dialisi peritoneale. Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie 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 le misure necessarie devono essere istituite immediatamente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, macrolidi  
Codice ATC: J01F A09

#### Meccanismo d'azione

La claritromicina è un derivato semisintetico dell'eritromicina A. La sua azione antibatterica si svolge 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 inibitorie minime (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 è ampiamente distribuita nei tessuti e fluidi corporei. A causa dell'elevata penetrazione dei tessuti, le concentrazioni intracellulari sono superiori alle concentrazioni sieriche.

Le concentrazioni di claritromicina nelle tonsille e nell'intero tessuto polmonare sono da 2 a 6 volte superiori a quelle osservate nel siero. Le concentrazioni nei tessuti e nel siero osservate negli studi con compresse a rilascio immediato (IR) sono presentate di seguito.

#### Concentrazione di claritromicina media [250 mg BID]

| Tipo di tessuto | Tessuto  | Siero     |
|-----------------|----------|-----------|
| Tonsilla        | 1,6 µg/g | 0,8 µg/ml |
| Polmone         | 8,8 µg/g | 1,7 µg/ml |

La claritromicina si accumulava ampiamente nei macrofagi alveolari (AM), con livelli di AM da 100 a 600 volte superiori a quelli del plasma e da 4 a 18 volte superiori a quelli dell'ELF per la maggior parte dei soggetti. Mentre le concentrazioni di 14(R)-idrossiclaritromicina in AM non erano quantificabili in alcuni soggetti ed erano piuttosto variabili, i livelli di AM erano generalmente simili per le compresse MR e IR. Le concentrazioni in AM erano maggiori di quelle nel plasma, ma l'accumulo era inferiore per il metabolita che per la claritromicina iniziale.

#### 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. 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 ai 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 meticillina-resistenti e *Streptococcus pneumoniae* penicillina-resistente sono resistenti ai macrolidi come la claritromicina.

#### EUCAST Breakpoints (v. 12.0; 2022)

III seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili dagli organismi resistenti, sono stati stabiliti dal Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST).

| <b>MIC Breakpoints</b>  |
|---|
| <b>Microorganismo</b>   |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>   |
| <i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup> (gruppi A, B, C e G)                                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>   |
| <i>Helicobacter pylori</i>  |
| <sup>1</sup> Eritromicina può essere usata per determinare la sensibilità alla claritromicina |

#### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita per alcune specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia nel tempo. Dati locali relativi alla resistenza sono opportuni, 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>Categoria 1: organismi sensibili</b>   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Gram-positivi</b>  | <b>Gram-negativi</b>  | <b>Altri</b>   |
| Listeria monocytogenes<br>Clostridium perfringens<br>Peptococcus niger<br>Propionibacterium acnes<br>Streptococcus gruppo F | Bordetella pertussis<br>Haemophilus influenzae§<br>Legionella pneumophila<br>Moraxella catarrhalis<br>Pasteurella multocida | Borrelia burgdorferi<br>Chlamydia pneumoniae (TWAR)<br>Chlamydia trachomatis<br>Mycobacterium avium<br>Mycobacterium chelonae<br>Mycobacterium fortuitum<br>Mycobacterium intracellulare |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   |  | Mycobacterium kansasii<br>Mycobacterium leprae<br>Mycoplasma pneumoniae |
| <b>Categoria 2: organismi per i quali la resistenza acquisita può essere un problema #</b>  |  |   |
| Staphylococcus aureus (resistente o sensibile* a meticillina) +<br>Staphylococcus coagulasi negativo +<br>Streptococcus pneumonia +<br>Streptococcus pyogenes *<br>Streptococcus gruppo B, C, G<br>Streptococcus spp.   |  |   |
| <b>Categoria 3: organismi intrinsecamente resistenti</b>  |  |   |
| Enterobacteriaceae<br>Gram negative non fermentanti<br>lattosio   |  |   |
| * Specie contro le quali è stata dimostrata l'efficacia in indagini cliniche (se sensibili)<br>§ Per i macrolidi e relativi antibiotici sono stati impostati breakpoints per classificare <i>H. influenzae</i> selvaggio come intermedio<br>+ Indica le specie per le quali è stato osservato un elevato tasso di resistenza (ad es. superiore al 50%) in una o più aree/paesi/regioni dell'UE<br># Resistenza ≥ 10% in almeno un paese dell'Unione europea |  |   |

## 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 µg/mL di claritromicina. Dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il livello plasmatico massimo era 2,8 µg/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 µg/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 dell'80% a concentrazioni terapeutiche.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

La claritromicina viene metabolizzata ampiamente e rapidamente nel fegato coinvolgendo il sistema del citocromo P450. Il metabolismo coinvolge principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica alla posizione C 14.

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.

Dopo la somministrazione orale di claritromicina radioattiva il 70-80% della radioattività è stato rilevato nelle feci. Circa il 20-30% della claritromicina è raccolto come principio attivo immodificato nell'urina. Questa percentuale aumenta con l'incremento della dose. 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, con una clearance renale di circa 170 mL/min.

#### Popolazione speciale

Compromissione 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 erano notevolmente superiori alle dosi terapeutiche raccomandate per i soggetti umani.

Non sono stati riscontrati effetti mutageni in studi *in vitro* o *in vivo* con claritromicina.

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) hanno determinato un aumento dell'incidenza degli aborti spontanei. Queste dosi sono state correlate a tossicità materna. Non sono state osservate embriotossicità o teratogenesi negli studi condotti sui ratti. Tuttavia, malformazioni cardiovascolari sono state osservate in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/day. In topi, a dosi 70 volte superiori alla dose clinica, si è verificata palatoschisi con incidenza variabile (3-30%).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Sodio amido glicolato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (PVP K-30)  
Magnesio idrossido  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico  
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido(E171)  
Macrogol 400  
Tartrazina (E102)  
Lacca rosso allura AC (E129)  
Lacca indaco carminio (E132)  
Vanillina

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25° C. Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### 250 mg

Blister di PVC o PVC/PVdC trasparente o bianco opaco coperto con pellicola d'alluminio da 7, 8, 10, 12, 14, confezione calendario da 14, 16, 20, 30, 100 & 120 (10x12) come confezione ospedaliera.

### 500 mg

Blister di PVC o PVC/PVdC trasparente o bianco opaco coperto con pellicola d'alluminio da 7, 8, 10, 14, confezione calendario da 14, 16, 20, 21, 30, 42 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

Claritromicina Teva 250 mg compresse rivestite con film:

- 7 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559364
- 7 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559376
- 10 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559010
- 12 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559022
- 14 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559034
- 14 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - confezione calendario - AIC 037559046
- 20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559059
- 120 (10x12) compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559061
- 10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559073
- 12 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559085
- 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559097
- 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - confezione calendario - AIC 037559109
- 20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559111
- 120 (10x12) compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559123

8 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559135  
16 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559147  
30 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559150  
100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559325  
100 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559337

Claritromicina Teva 500 mg compresse rivestite con film:

7 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559388  
7 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559390  
10 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559162  
14 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559174  
14 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - confezione calendario -  
AIC 037559186  
30 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559198  
10 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559200  
14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559212  
14 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - confezione  
calendario - AIC 037559224  
30 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559236  
8 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559248  
42 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559251  
42 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559263  
100 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559275  
100 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559287  
20 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559299  
20 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559301  
16 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559313  
21 compresse rivestite con film in blister PVC/AL - AIC 037559349  
21 compresse rivestite con film in blister PVC/PVDC/AL - AIC 037559352

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 05 Aprile 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**