

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 250 mg di claritromicina.
Una 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

Compresse rivestite con film, a forma di capsula, di colore giallo scuro.

Compresse rivestite con film, a forma ovale, di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Claritromicina compresse rivestite con film è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche acute e croniche, se causate da batteri sensibili.

- Infezioni delle vie respiratorie inferiori, ad esempio bronchite acuta e cronica e polmonite.
- Infezioni delle vie respiratorie superiori, ad esempio sinusite e faringite.
- La claritromicina è appropriata per la terapia iniziale delle infezioni respiratorie acquisite in comunità.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli di lieve-moderata gravità.
- In appropriata associazione con regimi terapeutici antibatterici e un appropriato agente anti-ulcera per l'eradicazione dell'*H. pylori* nei pazienti adulti con ulcera associata a *H. pylori**. Vedere paragrafo 4.2.

Devono essere prese in considerazione le direttive ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Claritromicina Sandoz compresse rivestite con film dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere definita in ogni caso dal medico.

Adulti e adolescenti (di età superiore ai 12 anni)

- Posologia standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno.
- Trattamento a dosi elevate (infezioni gravi): in caso di infezioni gravi la dose abituale può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno.

- Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando claritromicina sospensione pediatrica nei bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto, i bambini sotto i 12 anni dovrebbero usare claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale).

Eradicazione di *Helicobacter pylori* nei pazienti adulti

Nei pazienti con ulcere gastroduodenali dovute a infezione da *H. pylori* claritromicina può essere usata con un dosaggio di 500 mg due volte al giorno durante la terapia di eradicazione in combinazione con amoxicillina 1000 mg due volte al giorno e omeprazolo 20 mg due volte al giorno*.

Dosaggio in pazienti con danno renale

La dose massima raccomandata deve essere ridotta proporzionalmente al grado di danno renale. Nei pazienti con danno renale e con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere dimezzata a 250 mg una volta al giorno o, nelle infezioni più gravi, a 250 mg due volte al giorno. In questi pazienti la durata del trattamento non deve superare i 14 giorni.

Durata della terapia

La durata della terapia con Claritromicina Sandoz compresse rivestite con film dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve in ogni caso essere determinata dal medico.

- La durata usuale del trattamento è da 6 a 14 giorni.
- Nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes* (streptococco beta-emolitico di gruppo A), la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni.
- La terapia di associazione 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 combinazione con amoxicillina 1000 mg due volte al giorno e omeprazolo 20 mg due volte al giorno, deve essere continuata per 7 giorni*.

Modo di somministrazione

Claritromicina Sandoz compresse rivestite con film può essere somministrata a prescindere dall'assunzione di cibo. Il cibo non ha effetto sull'entità della biodisponibilità. Il cibo ritarda solo leggermente l'inizio dell'assorbimento di claritromicina e la formazione del 14-idrossi metabolita.

* secondo la pubblicazione su *Gastroenterology*, feb 1999; 116(2): 248-53

4.3 Controindicazioni

La claritromicina è controindicata nei pazienti con ipersensibilità accertata ad antibiotici macrolidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'assunzione concomitante di claritromicina e di uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina poiché tale assunzione simultanea potrebbe provocare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor e ranolazina è controindicata.

La somministrazione concomitante di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è controindicata, poiché può causare tossicità da ergot.

Claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e documentato) o di aritmia cardiaca ventricolare, comprese le torsioni di punta (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Claritromicina non deve essere usata in concomitanza con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa di un aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

Claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipopotassiemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

Claritromicina non deve essere usata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in combinazione con danno renale.

Come con altri forti inibitori del CYP3A4, claritromicina non deve essere usata in pazienti che assumono colchicina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medico non deve prescrivere claritromicina alle donne in gravidanza senza prima valutare con attenzione il rapporto rischi/benefici, in particolare durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere il paragrafo 4.6).

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

Claritromicina viene escreta principalmente dal fegato. Pertanto si deve prestare cautela nel somministrare l'antibiotico a pazienti con funzionalità epatica compromessa. È altresì necessario prestare cautela anche quando si somministra claritromicina a pazienti con danno renale da moderato a grave.

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere il paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver sofferto di una malattia epatica preesistente o aver assunto altri farmaci epatotossici. È necessario consigliare ai pazienti di interrompere il trattamento e di contattare il proprio medico curante se sviluppano segni e sintomi di patologie epatiche, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome dolente.

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, compresi i macrolidi, è stata riportata colite pseudomembranosa, la cui gravità può variare da lieve a potenzialmente letale. Con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, compresa claritromicina, è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da una lieve diarrea a una colite fatale. Il trattamento con gli agenti antibatterici altera la normale flora del colon, il che può provocare una proliferazione eccessiva di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che soffrono di diarrea in seguito all'uso di antibiotici. È necessario effettuare una diligente anamnesi medica, poiché è stato segnalato che la CDAD può insorgere oltre due mesi dopo la somministrazione degli agenti antibatterici. La sospensione della terapia con claritromicina deve pertanto essere considerata a prescindere dall'indicazione. Devono essere eseguite analisi microbiologiche e deve essere iniziato un trattamento adeguato. I farmaci che inibiscono la peristalsi devono essere evitati.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di tossicità da colchicina nell'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente negli anziani, ed alcuni casi si sono rilevati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati alcuni casi di morte in questo tipo di pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine come il triazolam ed il midazolam richiede cautela (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina con altri agenti ototossici, specialmente con gli aminoglicosidi. Durante e dopo il trattamento si deve effettuare una visita della funzione vestibolare ed uditiva.

Eventi cardiovascolari

Nel trattamento con macrolidi, tra cui claritromicina, sono stati osservati prolungata ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che impartiscono il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono portare a un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresi torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:

- Pazienti con malattia delle arterie coronariche, insufficienza cardiaca grave, disturbi nella conduzione o bradicardia clinicamente rilevante.

- Pazienti con disturbi negli elettroliti come ipomagnesemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipopotassiemia (vedere il paragrafo 4.3).
- Pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali associati a un prolungamento dell'intervallo QT (vedere il paragrafo 4.5).
- E' controindicata la co-somministrazione di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina (vedere il paragrafo 4.3).
- La claritromicina non deve essere utilizzata nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e documentato o con un'anamnesi di aritmie ventricolari (vedere il paragrafo 4.3).

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 considerazione dell'emergente resistenza ai macrolidi di *Streptococcus pneumoniae*, è importante effettuare i test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per la polmonite acquisita in comunità. Nella polmonite acquisita in ospedale, claritromicina deve essere usata in combinazione con appropriati antibiotici aggiuntivi.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata: nella maggior parte dei casi queste infezioni sono causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi, ed è pertanto importante effettuare i test di sensibilità. Nei casi in cui non possono essere utilizzati antibiotici beta-lattamici (per esempio nelle allergie), i farmaci di prima scelta potrebbero essere altri antibiotici, per esempio clindamicina. Attualmente si ritiene che i macrolidi svolgano un ruolo solo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acne vulgaris ed erisipela, e nelle situazioni in cui il trattamento con penicilline non può essere utilizzato.

Nel caso di reazioni di ipersensibilità gravi e acute, come anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere avviato urgentemente un trattamento adeguato.

Claritromicina deve essere usata con cautela se viene somministrata in concomitanza con farmaci che inducono l'enzima citocromo CYP3A4 (vedere il paragrafo 4.5).

Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine): l'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Deve essere usata cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata riportata rhabdomiolisi nei 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 raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statina. L'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad es. fluvastatina) può essere considerato (vedere paragrafo 4.5)

Ipoglicemizzanti orali/insulina: l'uso concomitante di claritromicina e di ipoglicemizzanti orali (come sulfoniluree) e/o insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: quando claritromicina viene somministrata in associazione a warfarin vi è il rischio di emorragie gravi e di aumenti significativi dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina (vedere il paragrafo 4.5). Quando i pazienti ricevono contemporaneamente claritromicina e anticoagulanti orali, l'INR e il tempo di protrombina devono essere monitorati di frequente.

L'uso di qualsiasi terapia antimicrobica, come quella con claritromicina, per trattare l'infezione da *H. pylori* può causare la selezione di microrganismi resistenti ai farmaci.

Come con altri antibiotici, l'uso a lungo termine può provocare colonizzazione, con un aumento del numero di batteri e funghi non sensibili. Se si verificano superinfezioni, si deve avviare una terapia appropriata.

È necessario prestare cautela anche alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina e altri medicinali macrolidi, oltre a lincomicina e clindamicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Nei pazienti trattati con claritromicina e cisapride in concomitanza sono stati riportati elevati livelli di cisapride. Questo può causare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati nei pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere il paragrafo 4.3).

È stato riportato che i macrolidi alterano il metabolismo di terfenadina, con un conseguente aumento dei livelli di terfenadina che è stato occasionalmente associato ad aritmie cardiache, come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere il paragrafo 4.3). In uno studio condotto su 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha provocato un aumento da due a tre volte del livello sierico del metabolita acido di terfenadina e un prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno determinato alcun effetto clinicamente rilevabile. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

Ergotamina/diidroergotamina

Segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot, caratterizzata da vasospasmo e ischemia degli arti e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina con questi medicinali è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché queste statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Segnalazioni di rhabdomiolisi sono state segnalate per i pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa nel corso del 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 raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statina. L'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (es. fluvastatina) può essere considerato. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Effetti di altri medicinali su claritromicina

I prodotti induttori del CYP3A4 (per esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo di claritromicina. Questo può determinare livelli sub-terapeutici di claritromicina, con una conseguente riduzione di efficacia. Inoltre potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4, che potrebbero risultare aumentati a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di claritromicina (vedere anche le informazioni relative all'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha provocato un

aumento dei livelli sierici di rifabutina e una diminuzione di quelli di claritromicina, insieme a un aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti per influenzare (o si sospetta che influenzino) le concentrazioni circolanti di claritromicina; potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

I potenti induttori del sistema del metabolismo del citocromo P450, come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina, possono accelerare il metabolismo di claritromicina e quindi ridurre i livelli plasmatici di claritromicina, aumentando al tempo stesso quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Poiché le attività microbiologiche di claritromicina e di 14-OH-claritromicina sono diverse per i differenti batteri, l'effetto terapeutico desiderato potrebbe essere compromesso durante la somministrazione concomitante di claritromicina e di induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione a claritromicina è diminuita da etravirina, tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, sono aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro *Mycobacterium avium* complex (MAC), l'attività complessiva contro questo patogeno può essere alterata; quindi devono essere considerate terapie alternative 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 provocato aumenti della concentrazione minima media (C_{min}) allo *steady state* di claritromicina e dell'area sotto la curva (AUC), rispettivamente del 33 e del 18%. Le concentrazioni allo *steady state* del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono risultate significativamente alterate dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di claritromicina.

Ritonavir

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ritonavir 200 mg ogni otto ore e claritromicina 500 mg ogni 12 ore provoca una marcata inibizione del metabolismo di claritromicina. Con la somministrazione concomitante di ritonavir la C_{max} di claritromicina è aumentata del 31%, la C_{min} è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77%. È stata rilevata un'inibizione essenzialmente completa della formazione di 14-OH-claritromicina. A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, nei pazienti con funzionalità renale normale non dovrebbe essere necessaria alcuna riduzione del dosaggio. Tuttavia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere considerati i seguenti aggiustamenti posologici: per i pazienti con CL_{cr} da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con $CL_{cr} < 30$ ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di claritromicina superiori a 1 g/die non devono essere somministrate in concomitanza con ritonavir.

Aggiustamenti posologici simili devono essere considerati nei pazienti con funzionalità renale ridotta quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori dell'HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo seguente, *Interazioni farmacologiche bi-direzionali*).

Effetto di claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per inibire il CYP3A, e un farmaco prevalentemente metabolizzato dal CYP3A può essere associata ad aumenti delle concentrazioni farmacologiche, che potrebbero aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli effetti indesiderati del farmaco concomitante. Claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri farmaci noti per essere substrati degli enzimi del CYP3A, specialmente se il substrato del CYP3A ha un margine di sicurezza esiguo (come per esempio carbamazepina) e/o il substrato viene ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente claritromicina possono essere presi in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A devono essere monitorate attentamente.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti per essere (o si sospetta che siano) metabolizzati dallo stesso isoenzima del CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (per esempio warfarin, vedere 4.4), antipsicotici atipici (per esempio quetiapina), pimoziide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma tale lista non è completa. I farmaci che interagiscono con meccanismi simili mediante altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 includono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

Vi sono state segnalazioni post-marketing di torsione di punta verificatesi con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Durante la co-somministrazione di claritromicina con questi farmaci gli elettrocardiogrammi devono essere monitorati per eventuali prolungamenti dell'intervallo QT. Durante la terapia con claritromicina devono essere monitorati i livelli sierici di chinidina e disopiramide.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di ipoglicemia con la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide. Pertanto, i livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati durante la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide.

Ipoglicemizzanti orali/insulina

Con alcuni farmaci ipoglicemizzanti come nateglinide, e repaglinide, può essere coinvolta l'inibizione del CYP3A da parte dell'enzima claritromicina e può causare ipoglicemia quando usati in concomitanza. Si raccomanda un attento monitoraggio del glucosio.

Omeprazolo

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

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. È probabile che la co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil provochi un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Quando questi farmaci vengono somministrati con claritromicina è necessario prendere in considerazione una riduzione dei dosaggi di sildenafil, tadalafil e vardenafil.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che si è verificato un aumento modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0,05$) dei livelli circolanti di teofillina o carbamazepina, quando entrambi questi farmaci sono stati somministrati in concomitanza con claritromicina. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Tolterodina

La via primaria del metabolismo per tolterodina è mediante l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme della popolazione priva di CYP2D6, la via metabolica individuata è mediante il CYP3A. In questo sottogruppo di popolazione l'inibizione del CYP3A provoca concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, nella popolazione scarsamente metabolizzante mediante il CYP2D6 può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina.

Triazolobenzodiazepine (come alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato somministrato in associazione con claritromicina compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte in seguito a quella orale. La somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per via orale deve essere evitata. Se midazolam per via endovenosa viene co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per consentire un aggiustamento posologico. Le stesse precauzioni valgono anche per altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, inclusi triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine la cui eliminazione non dipende dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione clinicamente importante con claritromicina.

In seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC), come sonnolenza e confusione. Si suggerisce di monitorare il paziente per eventuali incrementi degli effetti farmacologici a carico del SNC.

Altre interazioni farmacologiche

Aminoglicosidi

Si consiglia cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con aminoglicosidi (vedere paragrafo 4.4).

Colchicina

Colchicina è un substrato sia per il CYP3A sia per la proteina di trasporto, la glicoproteina-P (Pgp). Claritromicina e altri macrolidi sono noti per inibire il CYP3A e la Pgp. Quando claritromicina e colchicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp e/o del CYP3A da parte di claritromicina può provocare un aumento dell'esposizione a colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Digossina

Si ritiene che digossina sia un substrato per la proteina di trasporto, la glicoproteina-P (Pgp). Claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando claritromicina e digossina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte di claritromicina può provocare un aumento dell'esposizione a digossina. Anche nel corso della sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con claritromicina e digossina in concomitanza sono state segnalate elevate concentrazioni sieriche di digossina. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici compatibili con tossicità da digossina, incluse aritmie potenzialmente fatali. Mentre i pazienti ricevono digossina e claritromicina in concomitanza le concentrazioni sieriche di digossina devono essere attentamente monitorate.

Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di claritromicina compresse e zidovudina a pazienti adulti affetti da HIV può provocare una diminuzione delle concentrazioni allo *steady state* di zidovudina. Poiché claritromicina sembra interferire con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata contemporaneamente, questa interazione può essere evitata distribuendo nel tempo i dosaggi di claritromicina e zidovudina, per consentire un intervallo di 4 ore tra ogni somministrazione. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti pediatrici con infezione da HIV che assumono claritromicina sospensione in concomitanza con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando claritromicina viene somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o rapporti pubblicati relativi a interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa claritromicina, con farmaci che non si riteneva fossero metabolizzati dal CYP3A (per esempio fenitoina e valproato). Quando vengono somministrati in concomitanza con claritromicina, si raccomanda la determinazione dei livelli sierici di questi farmaci. Sono stati riportati aumenti dei livelli sierici.

Interazioni farmacologiche bi-direzionali

Atazanavir

Sia claritromicina sia atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A e ci sono prove di un'interazione farmacologica bi-direzionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di 2 volte dell'esposizione a claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione a 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, nei pazienti con funzionalità renale normale non dovrebbe essere necessaria alcuna riduzione del dosaggio. Per i pazienti con funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando una formulazione di claritromicina appropriata. Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno non devono essere co-somministrate con inibitori della proteasi.

Calcio-antagonisti

Si consiglia cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti 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 dei bloccanti dei canali del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e verapamil.

Itraconazolo

Sia claritromicina sia itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A, il che provoca un'interazione farmacologica bi-direzionale. Claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono contemporaneamente itraconazolo e claritromicina devono essere strettamente monitorati per segni o sintomi di eventuali aumenti o prolungamenti degli effetti farmacologici.

Saquinavir

Sia claritromicina sia saquinavir sono substrati e inibitori del CYP3A e ci sono prove di un'interazione farmacologica bi-direzionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule di gelatina molle, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori allo *steady state* dell'AUC e della C_{max} di saquinavir superiori del 177 e del 187% a quelli osservati con saquinavir da solo. I valori di AUC e di C_{max} di claritromicina sono stati del 40% circa superiori a quelli osservati con claritromicina da sola. Non è necessario alcun aggiustamento posologico quando i due farmaci vengono somministrati per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni provenienti dagli studi di interazione farmacologica condotti usando la formulazione di capsule di gelatina molle potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con saquinavir capsule di gelatina rigida. Le osservazioni provenienti dagli studi di interazione farmacologica condotti usando saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia con saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene co-somministrato con ritonavir occorre tenere in considerazione i potenziali effetti 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 variabili ottenuti dagli studi condotti su topi, ratti, conigli e scimmie la possibilità di eventi avversi sullo sviluppo embrionico non può essere esclusa. Pertanto l'uso durante la gravidanza non è consigliato senza un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Allattamento

La sicurezza di claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento dei neonati non è stata stabilita. Claritromicina viene escreta nel latte materno umano.

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

Non sono disponibili dati sugli effetti di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il potenziale per capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che possono verificarsi in

seguito all'assunzione del farmaco, deve essere preso in considerazione prima che i pazienti guidino veicoli o utilizzino macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti e comuni correlate alla terapia con claritromicina sia per la popolazione adulta sia per quella pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e alterazione del gusto. Queste reazioni avverse sono in genere di intensità lieve e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto degli antibiotici macrolidi (vedere il punto b. del paragrafo 4.8).

Non si è verificata alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici tra le popolazioni di pazienti con o senza infezioni micobatteriche pre-esistenti.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici e in seguito all'esperienza post-marketing con claritromicina compresse a rilascio immediato.

Le reazioni considerate almeno possibilmente correlate a claritromicina sono suddivise per classe sistemica organica e per frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e non nota (reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità, quando è stato possibile valutarla.

Infezioni e infestazioni

Non comune: candidiasi, infezione vaginale.

Non nota: Colite pseudomembranosa, erisipela

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Leucopenia, neutropenia, eosinofilia

Non nota: agranulocitosi, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario*

Non comune: ipersensibilità.

Non nota: reazione anafilattica, angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Anoressia, diminuzione dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: Insonnia

Non comune: Ansia

Non nota: Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anormali

Patologie del sistema nervoso

Comune: Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto

Non comune: capogiri, sonnolenza[#], tremore

Non nota: Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigine, compromissione dell'udito, tinnito

Non nota: Sordità

Patologie cardiache

Non comune: prolungamento del QT[#]

Non nota: Torsione di punta[#], tachicardia ventricolare[#], fibrillazione ventricolare

Patologie vascolari

Non nota: Emorragia[#]

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea*, vomito, dolori addominali, nausea, dispepsia

Non comune: gastrite, stomatite, glossite, distensione addominale, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza

Non nota: pancreatite, decolorazione della lingua, decolorazione dei denti

Patologie epatobiliari

Comune: Anomalie nei test di funzionalità epatica

Non comune: Colestasi, epatite, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamyltransferasi

Non nota: Insufficienza epatica*, ittero epatocellulare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, iperidrosi

Non comune: prurito, orticaria

Non nota: Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP)

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Non nota: miopatia.

Patologie renali e urinarie

Non nota: Insufficienza renale, nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Malessere, astenia, dolore toracico, brividi, affaticamento

Esami diagnostici

Non comune: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lattato deidrogenasi ematica

Non nota: Aumento dell'INR[#], prolungamento del tempo di protrombina[#], urine di colore anomalo

*Vedere a.)

Vedere b.)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Flebite nel sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, dolore puntorio nel vaso di iniezione e infiammazione al sito di iniezione sono reazioni specifiche per la formulazione endovenosa di claritromicina.

In alcune delle segnalazioni di rhabdmiolisi, claritromicina era stata somministrata in concomitanza con statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

In seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC), come sonnolenza e confusione. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per un eventuale aumento degli effetti farmacologici a carico del sistema nervoso centrale (vedere il paragrafo 4.5).

Ci sono state rare segnalazioni di claritromicina compresse a rilascio prolungato nelle feci, molte delle quali si sono verificate in pazienti con disturbi gastrointestinali anatomici (incluse ileostomia o colostomia) o funzionali, con ridotti tempi di transito gastrointestinale. In diverse segnalazioni i residui delle compresse sono apparsi nel contesto della diarrea. Si raccomanda che i pazienti che presentano residui di compressa nelle feci e nessun miglioramento della loro condizione vengano trasferiti a una diversa formulazione di claritromicina (per esempio la sospensione) o a un altro antibiotico.

Popolazione speciale: reazioni avverse nei pazienti immunocompromessi (vedere il sottoparagrafo e.)

d. Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto i bambini sotto i 12 anni di età devono usare la sospensione pediatrica di claritromicina. Non sono disponibili dati sufficienti a raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione di claritromicina ev nei pazienti con meno di 18 anni di età.

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse degli adulti.

e. Altre categorie speciali

Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti affetti da AIDS e negli altri pazienti immunocompromessi trattati con dosi più elevate di claritromicina per lunghi periodi di tempo per le infezioni da micobatteri è stato spesso difficile distinguere gli eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni sottostanti del Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) o di malattie intercorrenti.

Nei pazienti adulti le reazioni avverse riportate con maggior frequenza dai pazienti trattati con dosi totali giornaliere di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, cefalea, costipazione, disturbi uditivi e aumenti della sieroglutammico-ossalacetico transaminasi (SGOT) e della sieroglutammico-piruvato transaminasi (SGPT). Altri eventi a bassa frequenza hanno compreso dispnea, insonnia e secchezza della bocca. Le incidenze sono state comparabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma in genere sono state da 3 a 4 volte circa più frequenti nei pazienti che avevano ricevuto una dose totale giornaliera di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando i valori al di fuori del livello gravemente anomalo (cioè il limite estremo superiore o inferiore) per il test specifico. Sulla base di questi criteri, circa il 2-3% dei pazienti che avevano ricevuto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno hanno presentato livelli elevati gravemente anormali di SGOT e di SGPT e conte anormalmente basse di globuli bianchi e di piastrine. Una percentuale inferiore di pazienti in questi due gruppi di dosaggio ha presentato anche elevati livelli ematici di azoto ureico. Sono state osservate incidenze leggermente più elevate di valori anomali nei pazienti che hanno ricevuto 4000 mg al giorno per tutti i parametri a 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Le segnalazioni indicano che è lecito prevedere che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina produca sintomi gastrointestinali. Un paziente con un'anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 grammi di

claritromicina e ha mostrato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia e ipossiemia.

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con l'eliminazione tempestiva del farmaco non assorbito e con adeguate misure di supporto. Come con altri macrolidi, non si prevede che i livelli sierici di claritromicina vengano influenzati in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica:

Codice ATC: J01FA09

La claritromicina è un derivato semi-sintetico dell'eritromicina A.

Meccanismo d'azione:

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica legandosi alla subunità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e sopprime la sintesi proteica. È altamente potente nei confronti di un'ampia varietà di organismi gram-positivi e gram-negativi aerobi e anaerobi. Le concentrazioni minime inibenti (MIC) della claritromicina sono in genere due volte inferiori rispetto alle MIC dell'eritromicina.

Anche il metabolita 14-idrossi di claritromicina possiede un'attività antimicrobica. Le concentrazioni minime inibenti (MIC) di questo metabolita sono pari o due volte superiori alle MIC del composto progenitore, eccetto per *H. influenzae*, contro cui il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo del composto progenitore.

Valori soglia

	NCCLS*		BSAC**	
	sensibile (µg/ml)	resistente (µg/ml)	sensibile (µg/ml)	resistente (µg/ml)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2	≥ 8	≤ 0,5	≥ 1
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 8	≥ 32	≤ 0,5	≥ 32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	≥ 1	≤ 0,5	≥ 1
<i>Streptococcus</i> spp. diverso da <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,25	≥ 1	≤ 0,5	≥ 1
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25	≥ 1	≤ 1	≥ 2

* National Committee on Clinical Laboratory Standards, nel 2001

** British Society for Antimicrobial Chemotherapy

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie selezionate, sono pertanto desiderabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Queste informazioni offrono un orientamento appropriato solo riguardo alle probabilità che i microrganismi siano sensibili alla claritromicina o meno. Per quanto pertinente, le informazioni sullo spettro europeo di resistenza acquisita per il singolo microrganismo sono indicate tra parentesi.

Specie	Frequenza degli spettri di resistenza nell'UE (se >10%) (valori estremi) ¹⁾
Sensibile Aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)	(18,1%)

Specie	Frequenza degli spettri di resistenza nell'UE (se >10%) (valori estremi) ¹⁾
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> Streptococchi del gruppo C, F, G <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(37,8%)
Aerobi Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(13,4%) (14%)
Anaerobi <i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. diverso da <i>C. difficile</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.	
Altri <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<u>Non sensibili</u>	
Aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente all'eritromicina o MRSA)	
Altri <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina

¹⁾ Frequenze degli spettri di resistenza calcolate sullo spettro di azione dell'NCCLS.

Altre informazioni

È possibile prevedere la sensibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus* spp. alla claritromicina testando l'eritromicina.

I meccanismi di resistenza acquisita ai macrolidi sono: efflusso di farmaco attraverso un meccanismo attivo di pompa, produzione inducibile o costitutiva di un enzima metilasi che modifica il bersaglio ribosomiale, idrolisi di macrolidi da parte di esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Può pertanto verificarsi resistenza crociata tra claritromicina e altri macrolidi e clindamicina e lincomicina. Gli stafilococchi meticillina-resistenti e oxacillina-resistenti (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* penicillina-resistente sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici attualmente disponibili e ai macrolidi, quali la claritromicina.

La maggior parte dell'esperienza clinica disponibile, derivante da studi clinici randomizzati controllati, indica che la claritromicina 500 mg due volte al giorno, in associazione con un altro antibiotico, ad es. amoxicillina o metronidazolo e ad es. omeprazolo (sommministrati a livelli approvati) per 7 giorni raggiungono un tasso di eradicazione dell'*H. pylori* > 80% nei pazienti con ulcere gastroduodenali. Come previsto, tassi di eradicazione significativamente inferiori sono stati osservati in pazienti con, al basale, ceppi di *H. pylori* costitutivamente resistenti al metronidazolo. Pertanto, devono essere tenute in considerazione le informazioni locali sulla prevalenza di resistenza e le linee guida terapeutiche locali nella scelta di una associazione terapeutica appropriata per il trattamento di eradicazione di *H. pylori*. Inoltre, nei pazienti con infezione persistente, il potenziale sviluppo di resistenza secondaria (in pazienti con ceppi suscettibili primari) a un agente antimicrobico deve essere tenuto in considerazione per un nuovo regime di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La claritromicina è rapidamente e ben assorbita dal tratto gastrointestinale, principalmente a digiuno, dopo somministrazione orale. A causa della sua struttura chimica (6-O-metileritromicina), la claritromicina è alquanto resistente alla degradazione da parte degli acidi gastrici. Livelli sierici di 1–2 µg/ml di claritromicina sono stati osservati negli adulti dopo somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno. Dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno, sono stati raggiunti livelli plasmatici di 2,8 µg/ml.

Dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno, il metabolita microbiologicamente attivo 14-idrossi raggiunge la concentrazione plasmatica massima di 0,6 µg/ml.

Distribuzione:

La claritromicina offre una buona penetrazione in diversi compartimenti. I livelli farmacologici terapeutici che superano i livelli minimi inibenti per i patogeni comuni possono essere raggiunti rapidamente. La claritromicina fornisce concentrazioni nei tessuti diverse volte superiori ai livelli di farmaco in circolazione. Sono stati osservati livelli più elevati sia nelle tonsille che nel tessuto polmonare. La claritromicina penetra inoltre nel muco gastrico.

La claritromicina è legata per circa l'80% alle proteine plasmatiche a livelli terapeutici.

Emivita sierica:

L'emivita sierica del metabolita attivo 14(R)-idrossi varia da 5 a 6 ore.

Biotrasformazione ed eliminazione:

La claritromicina è rapidamente e ampiamente metabolizzata a livello epatico. Il metabolismo comporta principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica alla posizione C 14.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radioattiva, il 70-80% della radioattività è stata riscontrata nelle feci. Circa il 20-30% di claritromicina si raccoglie come molecola progenitrice immodificata nelle urine. Questa percentuale aumenta con l'aumento della dose. L'insufficienza renale aumenta i livelli di claritromicina nel plasma, se la dose non è ridotta.

La farmacocinetica della claritromicina è non lineare. Questa è un'indicazione per una saturazione del metabolismo epatico a dosaggi elevati; tuttavia, lo stato stazionario si raggiunge entro 2 giorni di somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi acuti su topi e ratti, la DL₅₀ era superiore rispetto alla dose massima possibile per la somministrazione (5 g/kg).

Negli studi con somministrazioni ripetute, la tossicità era legata alla dose, alla durata del trattamento e alla specie. I cani erano più sensibili dei primati o dei ratti. I principali segnali clinici a dosi tossiche comprendevano emesi, debolezza, ridotto consumo di cibo e aumento ponderale, salivazione, disidratazione e iperattività. In tutte le specie, il fegato è risultato il principale organo bersaglio a dosi tossiche. L'epatotossicità era rilevabile dal precoce innalzamento dei valori dei test di funzionalità epatica. La sospensione del farmaco ha determinato in genere il ritorno a o verso valori normali. Altri tessuti interessati meno comunemente comprendevano lo stomaco, il timo e altri tessuti linfoidi, nonché i reni. A dosi vicine a quelle terapeutiche, si sono verificate infezioni congiuntivale e lacrimazione solo nel cane. A una dose massiccia di 400 mg/kg/die, alcuni cani e alcune scimmie hanno sviluppato opacità corneali e/o edema.

Gli studi sulla fertilità e sulla riproduzione nel ratto non hanno dimostrato effetti avversi. Gli studi di teratogenesi nei ratti (Wistar (os) e Sprague-Dawley (os e ev), conigli di razza Bianca di Nuova Zelanda e scimmie cynomolgus non hanno dimostrato teratogenesi derivante dalla claritromicina. Tuttavia, un altro

studio analogo sui ratti Sprague-Dawley ha indicato una bassa (6%) incidenza di anomalie cardiovascolari, che apparivano dovute all'espressione spontanea di alterazioni genetiche. Due studi sul topo hanno rivelato un'incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi e perdita dell'embrione è stata osservata nella scimmia, ma solo a livelli di dosaggio chiaramente tossici per le madri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo: croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco.

Rivestimento: ipromellosa, glicole propilenico, titanio diossido (E171), idrossipropilcellulosa, sorbitano monooleato, giallo chinolina (E104), vanillina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC alluminio

Dimensioni della confezione:

Claritromicina 250 mg compresse rivestite con film: 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 49, 50, 100, 100x1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Blister in PVC/PVDC alluminio

Dimensioni della confezione:

Claritromicina 500 mg compresse rivestite con film: 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 100, 100x1, 140.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

250 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037720012

250 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037720024

250 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037720036
250 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720048
250 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720051
250 mg compresse rivestite con film 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720063
250 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720075
250 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720087
250 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720099
250 mg compresse rivestite con film 49 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720101
250 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720113
250 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720125
250 mg compresse rivestite con film 100x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720137
500 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720149
500 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720152
500 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720164
500 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720176
500 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720188
500 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720190
500 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720202
500 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720214
500 mg compresse rivestite con film 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720226
500 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720238
500 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720240
500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720253
500 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720265
500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720277
500 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720289
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720291
500 mg compresse rivestite con film 100X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037720303
500 mg compresse rivestite con film 140 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037720315

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco