

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina EG 250 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 250 mg di claritromicina.

#### Eccipienti con effetto noto

1 compressa contiene 12,315 mg di propilene glicole (E 1520).

1 compressa contiene 0,215 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film color giallo chiaro di forma ovale biconvesse, con impresso "C1" su di un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La claritromicina è indicata in adulti e bambini di 12 anni e più per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche croniche ed acute, quando sono state causate da batteri suscettibili in pazienti con nota ipersensibilità alle penicilline o quando l'impiego della penicillina è inappropriato per altre ragioni.

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata).
- Faringite e tonsillite da streptococco: solo nei casi in cui la terapia di prima linea con beta-lattamici non è possibile o quando è stata dimostrata sensibilità di *Streptococcus pyogenes* verso la claritromicina.
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica batterica.
- Polmonite causata da batteri atipici (vedere paragrafo 4.4).
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 4.4).

In appropriata associazione con regimi terapeutici di antibatterici e un appropriato agente cicatrizzante per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con ulcere associate a *H. pylori*. Vedere paragrafo 4.2.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose di claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere definita in ogni caso dal medico.

##### *Adulti e adolescenti*

- Dosaggio standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno.
- Trattamento ad alto dosaggio (infezioni gravi): nei casi di infezioni gravi, il dosaggio usuale può essere aumentato fino a 500 mg due volte al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

Sono stati condotti studi clinici usando claritromicina sospensione pediatrica nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Quindi, claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale) deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Non ci sono dati sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione claritromicina IV nei pazienti con meno di 18 anni di età.

Non è consigliato l'uso di Claritromicina EG 250 mg compresse rivestite con film nei bambini al di sotto dei 12 anni e con peso inferiore ai 30 kg.

Bambini con più di 12 anni: come per gli adulti.

*Eradicazione di H. pylori nei pazienti con ulcere duodenali (Adulti) dati come esempio:*

La terapia tripla di prima scelta consiste nel somministrare claritromicina in dosi da 500 mg due volte al dì. Si devono tenere in considerazione le solite raccomandazioni per l'eradicazione dell'H. Pylori.

**Anziani:**

Come per gli adulti

**Danno renale**

Nei pazienti con danno renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, cioè 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. In questi pazienti il trattamento non deve essere proseguito oltre i 14 giorni.

**Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Le compresse di claritromicina possono essere assunte indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

**Durata del trattamento**

La durata della terapia dipende dai batteri che hanno causato l'infezione e dalle condizioni cliniche del paziente. La durata del trattamento deve in qualunque caso essere determinata dal medico.

- La durata usuale del trattamento va da 6 a 14 giorni.
- La terapia deve essere continuata per almeno 2 giorni dopo che i sintomi sono scomparsi.
- Nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes* la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni così da evitare complicazioni come febbre reumatica e glomerulonefrite.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a macrolidi antibiotici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicato: astemizolo, cisapride, pimozide o terfenadina poiché ciò potrebbe causare un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache tra cui tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

È controindicata la somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina.

È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina, in quanto ciò potrebbe causare ergotismo.

La claritromicina non deve essere somministrata in pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (congenito o documentato prolungamento dell'intervallo QT acquisito) o aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La claritromicina non deve essere usata concomitantemente con inibitori HMG-CoA riduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

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

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

Il medico non deve prescrivere la claritromicina a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, in particolare nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Si raccomanda prudenza nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina viene escretata principalmente per via epatica. Pertanto si richiede prudenza nella somministrazione di antibiotici a pazienti con ridotta funzione epatica. Si richiede inoltre prudenza nella somministrazione di claritromicina a pazienti con danno renale da moderato a grave.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). È possibile che alcuni pazienti avessero avuto epatopatie pregresse oppure che stessero assumendo altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso si sviluppino segni e sintomi di epatopatia, come anoressia, ittero, urina scura, prurito o dolore addominale.

La colite pseudomembranosa, la cui entità può variare da lieve a pericolosa per la vita, è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi. È stata segnalata diarrea (CDAD) associata a *Clostridium difficile* con l'impiego di quasi tutti i farmaci antibiotici, compresa la claritromicina, che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, il che può portare all'eccessiva crescita di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. Un'anamnesi medica accurata è necessaria, in quanto è stato riferito che la CDAD è comparsa oltre due mesi dopo la somministrazione dei farmaci antibatterici. Pertanto la sospensione della terapia con claritromicina deve essere presa in considerazione a prescindere dall'indicazione. Si deve determinare la carica microbica ed un adeguato trattamento deve essere iniziato. Si devono evitare farmaci inibitori della peristalsi.

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

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

Si richiede prudenza 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

Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati, rilevando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti condizioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese torsioni di punta), la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei seguenti pazienti:

- pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi di conduzione o bradicardia clinicamente significativa;
- pazienti con alterazioni elettrolitiche, come ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3);
- pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5);
- la co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3);
- la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere 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

A fronte dello sviluppo di resistenza ai macrolidi da parte di *Streptococcus pneumoniae* è importante effettuare test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per polmonite originata in ambienti collettivi. Per quello che riguarda la polmonite originata in ambiente ospedaliero la claritromicina deve essere utilizzata in associazione ad antibiotici adeguati.

#### Infezioni della cute e dei tessuti molli da lievi a moderate

Queste infezioni vengono causate nella maggior parte dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi. È pertanto importante effettuare test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possano essere utilizzati (per es. allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente i macrolidi sembrano avere un ruolo solo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, nell'acne vulgaris e nell'erisipela ed in situazioni in cui non si possa utilizzare un trattamento con penicilline.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, quali anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziato con urgenza un trattamento adeguato.

La claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con farmaci che inducono il citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

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

La contemporanea somministrazione di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rhabdmiolisi nei pazienti che assumono claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di miopatia. Nei casi in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose minima efficace conosciuta di statine. Si può prendere in considerazione l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (per es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

#### Farmaci ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina con farmaci ipoglicemizzanti orali (come sulfaniluree) e/o con insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio del livello del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

#### Anticoagulanti orali

C'è un rischio di grave emorragia e di significativi incrementi dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina, quando la claritromicina venga somministrata contemporaneamente al warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR ed il tempo di protrombina devono venire monitorati frequentemente, se i pazienti assumono claritromicina ed anticoagulanti orali in contemporanea.

L'impiego di qualunque terapia antimicrobica per il trattamento dell'infezione da *H. pylori*, come la claritromicina, può indurre la selezione di organismi resistenti ai farmaci.

L'impiego di lungo termine può portare, come con altri antibiotici, alla colonizzazione di un numero crescente di batteri e funghi non suscettibili. Nel caso sopravvengano superinfezioni si dovrà istituire una terapia appropriata.

Si dovrà anche fare attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina ed altri antibiotici macrolidici, così come con la lincomicina e la clindamicina.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene 12,315 mg di propilene glicole per compressa.

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

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

**L'impiego dei seguenti medicinali è fortemente controindicato a causa dei loro potenziali gravi effetti collaterali farmacologici:**

#### Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Sono stati segnalati alti livelli di cisapride in pazienti che assumevano claritromicina e cisapride contemporaneamente. Questo può produrre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache,

comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che prendevano claritromicina e pimozide allo stesso tempo (vedere paragrafo 4.3).

È stato segnalato che gli antibiotici macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina, portando a livelli elevati di terfenadina che occasionalmente hanno comportato aritmie cardiache, come un allungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha mostrato un aumento da due a tre volte del livello del metabolita acido della terfenadina nel siero ed un prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno comportato effetti clinicamente rilevabili. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione contemporanea di astemizolo ed altri macrolidi.

#### Ergotamina/Diidroergotamina

Segnalazioni post-vendita mostrano che la somministrazione contemporanea di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata ad ergotismo acuto caratterizzato da vasospasmo, ischemia delle estremità e di altri tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina con questi prodotti medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con la claritromicina aumenta la concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi nei pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con la claritromicina non può essere evitato, la terapia con 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 minima efficace conosciuta di statina. Può essere considerato l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di miopatia.

#### **Effetti di altri prodotti medicinali sulla claritromicina**

I farmaci induttori del CYP3A (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, l'erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può comportare livelli di claritromicina subterapeutici con riduzione dell'efficacia. Potrebbe inoltre essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4, poiché potrebbero essere elevati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A4 (vedere anche la corrispondente informazione di prodotto dell'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato un aumento ed una riduzione dei rispettivi livelli sierici ed un conseguente aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o in sospetto di influenzare le concentrazioni di claritromicina in circolo; può essere necessario aggiustare il dosaggio della claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

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

Forti induttori del sistema metabolico del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina ed abbassarne così i livelli plasmatici, aumentando di converso quelli del 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Siccome l'attività microbiologica della claritromicina e del 14-OH-claritromicina è diversa per batteri diversi, l'effetto terapeutico voluto può risultare compromesso nel corso della somministrazione contemporanea 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 di claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha mostrato aumenti della concentrazione di claritromicina minima allo stato stazionario medio ( $C_{min}$ ) e dell'area sottesa alla curva (AUC) rispettivamente del 33% e 18%. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state influenzate in

maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non si è resa necessaria alcuna modifica nel dosaggio della claritromicina.

#### Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la somministrazione contemporanea di ritonavir 200 mg ogni otto ore e di claritromicina 500 mg ogni 12 ore porta ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. La  $C_{max}$  della claritromicina è aumentata del 31%, la  $C_{min}$  è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% a fronte di concomitante somministrazione di ritonavir. Si è notata un'inibizione di fatto completa della formazione di 14-OH-claritromicina. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. Però nei pazienti con funzionalità renale ridotta si devono considerare i seguenti aggiustamenti posologici: Per pazienti con  $CL_{CR}$  da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per pazienti con  $CL_{CR} < 30$  ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi superiori a 1 mg/die di claritromicina non devono essere somministrate contemporaneamente al ritonavir.

Nei pazienti con ridotta funzione renale si devono prendere in considerazione riduzioni posologiche simili, quando il ritonavir venga impiegato come potenziatore farmacocinetico assieme ad altri inibitori della proteasi dell'HIV, compresi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, Interazioni farmacologiche bidirezionali).

#### **Effetti della claritromicina su altri prodotti medicinali**

##### Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per la sua inibizione del CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A potrebbe essere associata ad un accrescimento o ad un prolungamento sia degli effetti terapeutici che degli effetti indesiderati del farmaco concomitante. Si richiede prudenza, quando la claritromicina viene somministrata a pazienti in trattamento con altri farmaci noti come substrati enzimatici di CYP3A, specialmente se il substrato ha un margine di sicurezza stretto (per es. la carbamazepina) e/o il substrato viene in larga misura metabolizzato da questo enzima.

Un aggiustamento posologico deve essere preso in considerazione e, se possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP3A devono venire attentamente monitorate nei pazienti che assumono contemporaneamente claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono conosciuti per essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A o sospettati come tali: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi ergotaminici, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (per es. warfarin, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina), pimozone, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma l'elenco non è completo. I farmaci che interagiscono per mezzo di meccanismi simili attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 comprendono la fenitoina, la teofillina ed il valproato.

##### Farmaci antiaritmici

Ci sono state segnalazioni post-marketing di torsioni di punta avvenute con l'impiego contemporaneo di claritromicina con chinidina o disopiramide. L'elettrocardiogramma deve essere monitorato per un allungamento dell'intervallo QT, quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente a questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati nel corso della terapia con la claritromicina.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di ipoglicemia con la somministrazione concomitante di claritromicina e di 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 associazione ad omeprazolo (40 mg/die) ad adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche di omeprazolo allo stato stazionario sono risultate aumentate ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  e  $t_{1/2}$  rispettivamente del 30%, 89% e 34%) dalla somministrazione concomitante di

claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nelle 24 ore è risultato 5,2, quando l'omeprazolo è stato somministrato da solo, e 5,7, quando l'omeprazolo è stato somministrato con la claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Tutti questi inibitori della fosfodiesterasi vengono metabolizzati, almeno in parte, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe venire inibito dalla somministrazione contemporanea di claritromicina. La contemporanea somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil porterebbe probabilmente ad una maggiore esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Quando sildenafil, tadalafil e vardenafil vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di questi farmaci.

#### Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici indicano un modesto, ma statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) aumento dei livelli di teofillina o carbamazepina circolanti, quando uno di questi due farmaci viene somministrato contemporaneamente alla claritromicina. Potrebbe essere opportuno considerare una riduzione del dosaggio.

#### Tolterodina

La via metabolica primaria della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Però, in una fetta di popolazione priva di CYP2D6, il passaggio metabolico identificato è attraverso il CYP3A. In questa parte di popolazione l'inibizione del CYP3A comporta concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più alte. In presenza di inibitori del CYP3A, come la claritromicina nel caso di popolazione scarsa del metabolizzatore CYP2D6, potrebbe rendersi necessaria una riduzione posologica della tolterodina.

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

La somministrazione concomitante di midazolam con claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno) ha comportato un aumento dell'AUC del midazolam pari a 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e a 7 volte dopo somministrazione orale. La contemporanea somministrazione di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. La somministrazione concomitante di midazolam per via endovenosa e claritromicina impone un attento monitoraggio del paziente per consentire un aggiustamento posologico. Le stesse precauzioni devono applicarsi alle altre benzodiazepine metabolizzate tramite CYP3A, compreso il triazolam e l'alprazolam. Per quanto riguarda le benzodiazepine che non dipendono dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che vi sia interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Vi sono state segnalazioni post-vendita di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam. Si raccomanda un monitoraggio del paziente riguardo ad un aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

#### **Interazioni con altri farmaci**

##### Aminoglicosidi

Si consiglia cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con amino glicosidi. Vedere paragrafo 4.4.

##### Colchicina

La colchicina è un substrato sia per CYP3A che per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina ed altri antibiotici macrolidi sono noti per la loro inibizione di CYP3A e P-gp. Quando la claritromicina e la colchicina vengono somministrate assieme, l'inibizione di P-gp e/o CYP3A da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Digossina

Si pensa che la digossina sia un substrato per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina è nota come inibitore della P-gp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrate assieme, l'inibizione di P-gp da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono state segnalate alte concentrazioni sieriche di digossina durante la sorveglianza post-vendita in pazienti che assumevano claritromicina e digossina contemporaneamente. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici coerenti con tossicità provocata dalla digossina, compresa aritmia potenzialmente fatale. Le concentrazioni sieriche di digossina devono venire attentamente monitorate, quando i pazienti assumono contemporaneamente digossina e claritromicina.

##### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può portare ad una diminuzione delle concentrazioni di zidovudina allo stato stazionario. Siccome la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata contemporaneamente, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di 4 ore tra le loro assunzioni. Questa interazione non sembra esserci nei pazienti pediatrici infettati dall'HIV che prendono la claritromicina come sospensione insieme alla zidovudina od alla dideossinosina. Questa interazione è improbabile, quando la claritromicina viene somministrata mediante infusione endovenosa.

#### Fenitoina e valproato

Vi sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori di CYP3A, compresa la claritromicina, con farmaci che non si pensava fossero metabolizzati dal CYP3A (per es. fenitoina e valproato). Si raccomandano determinazioni dei livelli sierici di questi farmaci, quando vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Sono stati riferiti aumenti delle concentrazioni sieriche.

#### **Interazioni farmacologiche bidirezionali**

##### Atazanavir

Sia la claritromicina che atazanavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha comportato un aumento di due volte dell'esposizione alla claritromicina ed una riduzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina, con un 28% di incremento della AUC di atazanavir. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con funzione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min) la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. In pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% impiegando una formulazione di claritromicina adatta. Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg/die non devono essere somministrate contemporaneamente ad inibitori della proteasi.

##### Calcio-antagonisti

Si raccomanda 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. L'ipotensione, le bradiaritmie e l'acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e verapamil.

##### Itraconazolo

Sia la claritromicina che l'itraconazolo sono substrati ed inibitori di CYP3A, per cui sussiste un'interazione bidirezionale tra i due farmaci. La claritromicina potrebbe aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina contemporaneamente devono essere attentamente monitorati rispetto a segni e sintomi di effetti farmacologici potenziati o prolungati.

##### Saquinavir

Sia la claritromicina che saquinavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha mostrato valori di AUC e  $C_{max}$  di saquinavir allo stato stazionario più alti del 177% e 187% rispetto a quelli osservati con saquinavir da solo. I valori di AUC e  $C_{max}$  di claritromicina sono stati all'incirca del 40% più alti di quelli osservati con la claritromicina da sola. Non si richiede alcun adattamento posologico in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci per un lasso di tempo limitato a dosi e formulazioni studiate. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica con l'impiego della formulazione in capsule di gelatina molle potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati usando saquinavir in capsule di gelatina dura. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica effettuati con saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato contemporaneamente al ritonavir, occorre tenere in considerazione gli effetti potenziali del ritonavir sulla claritromicina.

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

### Gravidanza

La sicurezza di claritromicina per l'utilizzo durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base dei risultati variabili ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo



embriofetale non può essere esclusa. Pertanto, l'uso durante la gravidanza non è consigliato senza valutare con attenzione i benefici rispetto al rischio.

I dati sull'uso di claritromicina durante il primo trimestre di più di 200 gravidanze non mostrano alcuna chiara evidenza di effetti teratogeni o avversi sulla salute del neonato. I dati desunti da un numero limitato di donne incinte esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumentato rischio di aborti. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti.

I dati provenienti da studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo è sconosciuto. La claritromicina deve essere somministrata a donne in gravidanza dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento al seno

La sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento degli infanti non è stata stabilita. La claritromicina viene escreta nel latte materno umano.

Perciò, diarrea ed infezioni micotiche delle membrane mucose possono verificarsi negli infanti allattati al seno, tanto da dover sospendere l'allattamento. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta presente. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato rispetto al rischio potenziale per il bambino.

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

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima che i pazienti guidino o utilizzino macchinari dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità che si verifichino capogiri, vertigini, confusione e disorientamento con l'assunzione del medicinale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli eventi avversi più frequenti e comuni correlati alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta che pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito ed alterazione del senso del gusto. Queste reazioni avverse sono in genere di lieve intensità e coerenti col profilo di sicurezza noto degli antibiotici macrolidi (vedere appendice b del paragrafo 4.8).

Non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali nel corso di studi clinici tra la popolazione con o senza pregresse infezioni micobatteriche.

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

La seguente tabella mostra le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici e nell'esperienza post-vendita con la claritromicina in compresse a rilascio immediato, in granuli per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato ed a rilascio modificato.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate alla claritromicina sono elencate sotto per classe di organo e frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-vendita; non si possono valutare in base ai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità, quando la gravità ha potuto essere valutata.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune Da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune Da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Non nota (Non può essere definita sulla base dei dati disponibili.)
Infezioni ed infestazioni			Cellulite <sup>1</sup> , candidosi, gastroenterite <sup>2</sup> , infezione <sup>3</sup> , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> ,	Agranulocitosi, trombocitopenia

			eosinofilia <sup>4</sup>	
Disturbi del sistema immunitario <sup>5</sup>			Reazioni anafilattoidi <sup>1</sup> , ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, nervosismo <sup>3</sup>	Disturbi psicotici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali, mania
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea perversione del gusto	Perdita di coscienza <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , capogiri, sonnolenza <sup>6</sup> , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, compromissione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco <sup>1</sup> , fibrillazione atriale <sup>1</sup> , intervallo QT dell'elettrocardiogramma allungato <sup>7</sup> , extrasistole <sup>1</sup> , palpitazioni.	Torsioni di punta <sup>7</sup> , tachicardia ventricolare <sup>7</sup> , fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari		Vasodilatazione <sup>1</sup>		Emorragia <sup>8</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma <sup>1</sup> , epistassi <sup>2</sup> , embolia polmonare <sup>1</sup>	
Patologie gastrointestinali		Diarrea <sup>9</sup> , vomito, dispepsia, nausea, dolori addominali	Esofagite <sup>1</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo <sup>2</sup> , gastrite, proctalgia <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distensione addominale <sup>4</sup> , costipazione, secchezza della bocca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione della colorazione dei denti
Patologie epatobiliari		Test della funzionalità epatica anormale	Colestasi <sup>4</sup> , epatite <sup>4</sup> , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamyl transferasi <sup>4</sup>	Insufficienza epatica <sup>10</sup> , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa <sup>1</sup> , prurito, orticaria, esantema maculo-	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>5</sup> ,

sottocutaneo			papulare <sup>3</sup>	eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari <sup>3</sup> , rigidità muscoloscheletrica <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	Rabdomiolisi <sup>2,11</sup> , Miopatia
Patologie renali e urinarie			Creatina ematica aumentata <sup>1</sup> , urea ematica aumentata <sup>1</sup>	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite al sito dell'iniezione <sup>1</sup>	Dolore al sito di iniezione <sup>1</sup> , infiammazione al sito di iniezione <sup>1</sup>	Malesere <sup>4</sup> , piresi <sup>3</sup> , astenia, dolore toracico <sup>4</sup> , brividi <sup>4</sup> , affaticamento <sup>4</sup>	
Esami diagnostici			Rapporto albumina/globulina anormale <sup>1</sup> , fosfatasi ematica aumentata <sup>4</sup> , latticodeidrogenasi ematica aumentata <sup>4</sup>	Aumento del rapporto internazionale normalizzato <sup>8</sup> , allungamento del tempo di protrombina <sup>8</sup> , colorazione anormale delle urine

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

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

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

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

<sup>5,7,9,10</sup> Vedere paragrafo a)

<sup>6,8,11</sup> Vedere paragrafo c)

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

In alcune delle segnalazioni di rabdomiolisi la claritromicina è stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina od allopurinolo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Vi sono state segnalazioni post-vendita di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam. Si raccomanda un monitoraggio del paziente per l'aumento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali: reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo e).

### **d. Popolazione pediatrica**

Studi clinici sono stati condotti in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età usando la formulazione in sospensione pediatrica. Pertanto i bambini con meno di 12 anni di età devono utilizzare la claritromicina come sospensione pediatrica. Non ci sono dati sufficienti per poter raccomandare una posologia per l'utilizzo della claritromicina come formulazione endovenosa in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini si ritiene siano gli stessi degli adulti.

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

#### **Pazienti immunocompromessi**

Nei pazienti con AIDS o diversamente immunocompromessi trattati alle dosi di claritromicina più alte per periodi di tempo lunghi a causa di infezioni micobatteriche è risultato spesso difficile distinguere tra le reazioni avverse probabilmente correlate alla claritromicina dai segni sottostanti della malattia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da malattia intercorrente.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adulti in trattamento con dosi giornaliere totali di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, rash, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi uditivi, aumenti della transaminasi sierica glutammica-ossalacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutammica-piruvica (SGPT). Altri eventi con bassa frequenza hanno compreso dispnea, insonnia e secchezza delle fauci. L'incidenza era comparabile tra i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma in generale circa da tre a quattro volte più frequente in quei pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte analizzando quei valori al di fuori dei valori seriamente anormali (cioè del limite estremo alto e basso) per il test specificato. Sulla base di questi criteri circa dal 2% al 3% di quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg di claritromicina al giorno presentavano livelli elevati seriamente anormali di SGOT e SGPT ed una conta anormalmente bassa di globuli bianchi e piastrine. Una percentuale più bassa di pazienti in questi due gruppi di dosaggio presentava anche valori elevati di azoto ureico ematico. Un'incidenza leggermente superiore di valori anormali per tutti i parametri eccetto i globuli bianchi è stata notata in pazienti che avevano assunto 4000 mg al giorno.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi dell'intossicazione

I dati indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può causare sintomi gastrointestinali. I sintomi del sovradosaggio possono corrispondere considerevolmente al profilo delle reazioni avverse. Un paziente con storia di disturbo bipolare dopo aver ingerito 8 grammi di claritromicina ha mostrato uno status mentale alterato, comportamento paranoico, ipocaliemia e ipossiemia.

### Terapia dell'intossicazione

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con la pronta eliminazione del farmaco non assorbito e misure di supporto. Molto raramente si possono osservare gravi reazioni allergiche acute, come lo shock anafilattico. Ai primi segnali di reazioni di ipersensibilità la terapia con claritromicina deve essere sospesa e le misure richieste devono essere iniziate immediatamente.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Come con altri macrolidi, non si prevede che i livelli sierici di claritromicina possano essere compromessi in maniera sensibile dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Macrolidi  
Codice ATC J01FA09.

### Meccanismo d'azione

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica, legando la subunità ribosomiale 50 S dei batteri suscettibili e sopprime la sintesi proteica. È molto potente contro una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibitorie (MIC) di claritromicina sono in genere due volte più basse di quelle dell'eritromicina.

Il 14-idrossi metabolita della claritromicina ha anch'esso una attività antibatterica. Le MIC del metabolita sono uguali o due volte maggiori delle MIC del composto di partenza, eccetto che per H. Influenzae ove il metabolita 14-OH è due volte più attivo del composto di origine.

## Punti di rottura

Secondo le NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) nel Gennaio 2004 sono stati definiti i seguenti punti di rottura per claritromicina:

NCCLS: *Stafilococco spp.*: S ≤ 2 µg/ml, R ≥ 8 µg/ml  
*Haemophilus spp.*: S ≤ 8 µg/ml, R ≥ 32 µg/ml  
*Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml  
*Streptococcus spp.* diverso da *S. pneumoniae*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml  
*Helicobacter pylori*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml

SRGA: altri microorganismi importanti (*Moraxella*, *Enterococchi*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Mycobacterium*): S ≤ 0,5 µg/ml, R ≥ 8,0 µg/ml

## Suscettibilità

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e col tempo per gli organismi selezionati e sono necessarie informazioni locali sulla resistenza, specialmente in caso di infezioni gravi.

Le informazioni a seguito fornite offrono solo una guida approssimativa circa le probabilità che i microrganismi siano o meno suscettibili alla claritromicina. Per quanto sia possibile è indicato tra parentesi il range europeo di resistenza acquisita per i singoli microrganismi.

Specie	Frequenza di range nell'UE di resistenza (se >10%) (valori estremi)
<b>Specie comunemente suscettibili</b>	
<b>Aerobi gram-positivi</b>	
Gruppo C, F, G Streptococchi	
<b>Aerobi gram-negativi</b>	
<i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Anaerobi</b>	
<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> diverso da <i>C. difficile</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>	
<b>Altri</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
<b>Specie per cui una resistenza acquisita può essere un problema</b>	
<b>Aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	(18.1%)
Suscettibile alla meticillina	
Gruppo A, B Streptococchi (beta-emolitici)	(21,4%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> +	(37.8%)
<b>Aerobi gram-negativi</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Helicobacter pylori</i> *	(14%)
<b>Microrganismi intrinsecamente resistenti</b>	

<b>Aerobi gram-positivi</b> <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> (Resistente all'eritromicina o MRSA)	
---	--

+ per commenti sulla resistenza vedere più avanti

### Altre informazioni

La suscettibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus* spp. alla claritromicina può essere predetto testando sull'eritromicina.

I meccanismi di resistenza acquisita sui macrolidi sono: espulsione del principio attivo per mezzo di un meccanismo di trasporto attivo, produzione inducibile o costitutiva di un enzima metilasi che cambia il target ribosomiale, idrolisi di macrolidi attraverso un'esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Si possono verificare perciò resistenze crociate tra claritromicina ed altri macrolidi e tra clindamicina e lincomicina. *Staphylococcus Aureus* resistente alla meticillina (MRSA) ed i pneumococchi penicillino-resistenti sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici attualmente disponibili e ai macrolidi come la claritromicina. L'esperienza clinica ottenuta dagli studi clinici randomizzati controllati disponibili indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno in combinazione con un altro antibiotico ad esempio amoxicillina o metronidazolo e ad esempio omeprazolo (dato a livelli approvati) per 7 giorni realizzano un tasso di eradicazione di *H. pylori* superiore all'80% in pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come ci si aspettava, tassi di eradicazione significativamente più bassi furono osservati in pazienti con isolati di base di *H. pylori* metronidazolo-resistente. Perciò, si deve prendere in considerazione nella scelta di un regime di combinazione adatto per la terapia di eradicazione di *H. pylori* sia l'informazione locale sulla prevalenza delle resistenze che gli orientamenti terapeutici locali. Inoltre, in pazienti con infezione persistente, lo sviluppo potenziale di resistenza secondaria (in pazienti con ceppi suscettibili primari) nei confronti di un agente antimicrobico deve essere preso in esame per un nuovo regime di ri-trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La claritromicina è assorbita ampiamente e rapidamente dal tratto gastrointestinale – primariamente nel digiuno – ma subisce un esteso metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta per una compressa di claritromicina 250 mg è del 50% circa. Il cibo ritarda di poco l'assorbimento ma non interferisce sull'entità della biodisponibilità. Perciò, le compresse di claritromicina possono essere date senza riguardo all'assunzione di cibo. Grazie alla sua struttura chimica (6-O-Metileritromicina) la claritromicina è abbastanza resistente alla degradazione da parte dell'acido gastrico. Si sono osservati livelli plasmatici di picco di 1 – 2 µg/ml di claritromicina in adulti dopo somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno. Dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il picco plasmatico era di 2,8 µg/ml.

Dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno il 14-idrossi metabolita microbiologicamente attivo raggiunge un picco di concentrazione plasmatica di 0,6 µg/ml. Lo steady-state si raggiunge entro 2 giorni.

### Distribuzione

La claritromicina penetra bene nei differenti compartimenti, con un volume di distribuzione stimato di 200-400 l. La claritromicina fornisce delle concentrazioni in alcuni tessuti che sono alcune volte maggiori dei livelli del farmaco nel sangue. Sono stati trovati livelli aumentati sia nel tessuto polmonare che in quello delle tonsille. La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica.

La claritromicina è legata all'80% circa alle proteine plasmatiche ai livelli terapeutici.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La claritromicina è ampiamente e velocemente metabolizzata dal fegato. Il metabolismo riguarda principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica sulla posizione del C 14.

La farmacocinetica di claritromicina è non-lineare per saturazione del metabolismo epatico ad alte dosi. L'emivita di eliminazione aumentò da 2-4 ore dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno fino a 5 ore dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno. L'emivita del 14-idrossi metabolita attivo va da 5 a 6 ore.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radioattiva il 70-80% della radioattività fu trovata nelle feci. Circa il 20-30% della claritromicina è raccolta come principio attivo immodificato nelle urine. Questa proporzione aumenta all'aumentare della dose. L'insufficienza renale aumenta i livelli di claritromicina nel plasma, se non si diminuisce la dose.

La clearance totale plasmatica è stata valutata attorno ai 700 ml/min con una clearance renale di circa 170 ml/min.

#### Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale: la ridotta funzionalità dovuta all'insufficienza renale comporta 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 su animali, si è trovato che la tossicità della claritromicina era legata alla dose ed alla durata del trattamento. In tutte le specie, i primi segni di tossicità si sono osservati nel fegato, in cui si potevano osservare lesioni entro 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli sistemici di esposizione, legati a questa tossicità non si conoscono in dettaglio, ma le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente più elevate delle dosi terapeutiche raccomandate per gli uomini. Malformazioni cardiovascolari furono osservate in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

Non si sono notati effetti mutageni negli studi *in vitro* e *in vivo* con claritromicina. Studi sulla tossicità riproduttiva mostrarono che la somministrazione di claritromicina al doppio della dose clinica in conigli (e.v.) e a dieci volte la dose clinica in scimmie (per os.) implicò un'aumentata incidenza di aborti spontanei. Queste dosi furono legate a tossicità materna. Nei topi a dosi 70 volte superiori rispetto alle dosi cliniche si verificò la palatoschisi a varie percentuali (3-30%).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

Croscarmellosa sodica  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Povidone (K 30)  
Acido stearico  
Magnesio stearato  
Talco

#### Rivestimento (Opadry 20 H 52875):

Ipromellosa  
Propilene glicole (E 1520)  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Titanio diossido (E 171)  
Giallo chinolina (E 104)  
Vanillina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PVDC/alluminio

Confezioni da: 1, 2, 7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Claritromicina EG 250 mg 1 cpr riv. con film	AIC n. 037374016
Claritromicina EG 250 mg 2 cpr riv. con film	AIC n. 037374028
Claritromicina EG 250 mg 7 cpr riv. con film	AIC n. 037374030
Claritromicina EG 250 mg 10 cpr riv. con film	AIC n. 037374042
Claritromicina EG 250 mg 12 cpr riv. con film	AIC n. 037374055
Claritromicina EG 250 mg 14 cpr riv. con film	AIC n. 037374067
Claritromicina EG 250 mg 15 cpr riv. con film	AIC n. 037374079
Claritromicina EG 250 mg 16 cpr riv. con film	AIC n. 037374384
Claritromicina EG 250 mg 20 cpr riv. con film	AIC n. 037374081
Claritromicina EG 250 mg 21 cpr riv. con film	AIC n. 037374093
Claritromicina EG 250 mg 28 cpr riv. con film	AIC n. 037374105
Claritromicina EG 250 mg 30 cpr riv. con film	AIC n. 037374117
Claritromicina EG 250 mg 32 cpr riv. con film	AIC n. 037374129
Claritromicina EG 250 mg 42 cpr riv. con film	AIC n. 037374131
Claritromicina EG 250 mg 50 cpr riv. con film	AIC n. 037374143
Claritromicina EG 250 mg 56 cpr riv. con film	AIC n. 037374156
Claritromicina EG 250 mg 60 cpr riv. con film	AIC n. 037374168
Claritromicina EG 250 mg 90 cpr riv. con film	AIC n. 037374170
Claritromicina EG 250 mg 100 cpr riv. con film	AIC n. 037374182
Claritromicina EG 250 mg 250 cpr riv. con film	AIC n. 037374194
Claritromicina EG 250 mg 500 cpr riv. con film	AIC n. 037374206

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

Data della prima autorizzazione: 31 Dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 29 Ottobre 2009

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **7. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**



Claritromicina EG 500 mg compresse rivestite con film

## 8. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 500 mg di claritromicina.

### Eccipienti con effetto noto

1 compressa contiene 12,315 mg di propilene glicole (E 1520).

1 compressa contiene 0,430 mg di sodio.

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

## 9. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film color giallo chiaro di forma ovale biconvesse, con stampato C e 2 su ciascun lato della linea d'incisione e dentellate su entrambi i lati lungo la linea d'incisione. Le compresse rivestite con film possono essere divise in dosi uguali.

## 10. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La claritromicina è indicata in adulti e bambini di 12 anni e più per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche croniche ed acute, quando sono state causate da batteri suscettibili in pazienti con nota ipersensibilità alle penicilline o quando l'impiego della penicillina è inappropriata per altre ragioni.

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata).
- Faringite e tonsillite da streptococco: solo nei casi in cui la terapia di prima linea con beta-lattamici non è possibile o quando è stata dimostrata sensibilità di *Streptococcus pyogenes* verso la claritromicina.
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica batterica.
- Polmonite causata da batteri atipici (vedere paragrafo 4.4).
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 4.4).

In appropriata associazione con regimi terapeutici di antibatterici e un appropriato agente cicatrizzante per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con ulcere associate a *H. pylori*. Vedere paragrafo 4.2.

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose di claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere definita in ogni caso dal medico.

#### *Adulti e adolescenti*

- Dosaggio standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno.
- Trattamento ad alto dosaggio (infezioni gravi): nei casi di infezioni gravi, il dosaggio usuale può essere aumentato fino a 500 mg due volte al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati condotti studi clinici usando claritromicina sospensione pediatrica nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Quindi, claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale) deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Non ci sono dati sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione claritromicina IV nei pazienti con meno di 18 anni di età.

Non è consigliato l'uso di Claritromicina EG 500 mg compresse rivestite con film nei bambini al di sotto dei 12 anni e con peso inferiore ai 30 kg.

Bambini con più di 12 anni: come per gli adulti.

*Eradicazione di H. pylori nei pazienti con ulcere duodenali (Adulti) dati come esempio:*

La terapia tripla di prima scelta consiste nel somministrare claritromicina in dosi da 500 mg due volte al dì. Si devono tenere in considerazione le solite raccomandazioni per l'eradicazione dell'H. Pylori.

#### **Anziani:**

Come per gli adulti.

#### **Danno renale**

Nei pazienti con danno renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, cioè 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. In questi pazienti il trattamento non deve essere proseguito oltre i 14 giorni.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Le compresse di claritromicina possono essere assunte indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

#### **Durata del trattamento**

La durata della terapia dipende dai batteri che hanno causato l'infezione e dalle condizioni cliniche del paziente. La durata del trattamento deve in qualunque caso essere determinata dal medico.

- La durata usuale del trattamento va da 6 a 14 giorni.  
La terapia deve essere continuata per almeno 2 giorni dopo che i sintomi sono scomparsi.
- Nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes* la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni così da evitare complicazioni come febbre reumatica e glomerulonefrite.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a macrolidi antibiotici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicato: astemizolo, cisapride, pimozide o terfenadina poiché ciò potrebbe causare un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache tra cui tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

È controindicata la somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina.

È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina, in quanto ciò potrebbe causare ergotismo.

La claritromicina non deve essere somministrata in pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (congenito o documentato prolungamento dell'intervallo QT acquisito) o aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La claritromicina non deve essere usata concomitantemente con inibitori HMG-CoA riduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.5).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

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

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

Il medico non deve prescrivere la claritromicina a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, in particolare nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Si raccomanda prudenza nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina viene escreta principalmente per via epatica. Pertanto si richiede prudenza nella somministrazione di antibiotici a pazienti con ridotta funzione epatica. Si richiede inoltre prudenza nella somministrazione di claritromicina a pazienti con danno renale da moderato a grave.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). È possibile che alcuni pazienti avessero avuto epatopatie pregresse oppure che stessero assumendo altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso si sviluppino segni e sintomi di epatopatia, come anoressia, ittero, urina scura, prurito o dolore addominale.

La colite pseudomembranosa, la cui entità può variare da lieve a pericolosa per la vita, è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi. È stata segnalata diarrea (CDAD) associata a *Clostridium difficile* con l'impiego di quasi tutti i farmaci antibiotici, compresa la claritromicina, che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, il che può portare all'eccessiva crescita di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. Un'anamnesi medica accurata è necessaria, in quanto è stato riferito che la CDAD è comparsa oltre due mesi dopo la somministrazione dei farmaci antibatterici. Pertanto la sospensione della terapia con claritromicina deve essere presa in considerazione a prescindere dall'indicazione. Si deve determinare la carica microbica ed un adeguato trattamento deve essere iniziato. Si devono evitare farmaci inibitori della peristalsi.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di tossicità da colchicina nell'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente negli anziani, ed alcuni dei quali si sono verificati nei pazienti con insufficienza renale. Sono stati segnalati 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 prudenza (vedere paragrafo 4.5).

Si richiede prudenza 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

Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati, rilevando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti condizioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese torsioni di punta), la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei seguenti pazienti:

- pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi di conduzione o bradicardia clinicamente significativa;
- pazienti con alterazioni elettrolitiche come ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3);
- pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5);
- la co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3);
- la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere 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

A fronte dello sviluppo di resistenza ai macrolidi da parte di *Streptococcus pneumoniae* è importante effettuare test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per polmonite originata in ambienti collettivi. Per quello che riguarda la polmonite originata in ambiente ospedaliero la claritromicina deve essere utilizzata in associazione ad antibiotici adeguati.

#### Infezioni della cute e dei tessuti molli da lievi a moderate

Queste infezioni vengono causate nella maggior parte dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi. È pertanto importante effettuare test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possano essere utilizzati (per es. allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente i macrolidi sembrano avere un ruolo solo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, nell'acne vulgaris e nell'erisipela ed in situazioni in cui non si possa utilizzare un trattamento con penicilline.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, quali anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), la terapia con la claritromicina deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziato con urgenza un trattamento adeguato.

La claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con farmaci che inducono il citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

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

La contemporanea somministrazione di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi nei pazienti che assumono claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di miopatia. Nei casi in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose minima efficace conosciuta di statine. Si può prendere in considerazione l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo di CYP3A (per es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

#### Farmaci ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina con farmaci ipoglicemizzanti orali (come sulfaniluree) e/o con insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio del livello del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

#### Anticoagulanti orali

C'è un rischio di grave emorragia e di significativi incrementi dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina, quando la claritromicina venga somministrata contemporaneamente al warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR ed il tempo di protrombina devono venire monitorati frequentemente, se i pazienti assumono claritromicina ed anticoagulanti orali in contemporanea.

L'impiego di qualunque terapia antimicrobica per il trattamento dell'infezione da *H. pylori*, come la claritromicina, può indurre la selezione di organismi resistenti ai farmaci.

L'impiego di lungo termine può portare, come con altri antibiotici, alla colonizzazione di un numero crescente di batteri e funghi non suscettibili. Nel caso sopravvengano superinfezioni si dovrà istituire una terapia appropriata.

Si dovrà anche fare attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina ed altri antibiotici macrolidici, così come con la lincomicina e la clindamicina.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene 12,315 mg di propilene glicole per compressa.

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

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

**L'impiego dei seguenti medicinali è fortemente controindicato a causa dei loro potenziali gravi effetti collaterali farmacologici:**

#### Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Sono stati segnalati alti livelli di cisapride in pazienti che assumevano claritromicina e cisapride contemporaneamente. Questo può produrre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che prendevano claritromicina e pimozide allo stesso tempo (vedere paragrafo 4.3).

È stato segnalato che gli antibiotici macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina, portando a livelli elevati di terfenadina che occasionalmente hanno comportato aritmie cardiache, come un allungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha mostrato un aumento da due a tre volte del livello del metabolita acido della terfenadina nel siero ed un prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno comportato effetti clinicamente rilevabili. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione contemporanea di astemizolo ed altri macrolidi.

#### Ergotamina/Diidroergotamina

Segnalazioni post-vendita mostrano che la somministrazione contemporanea di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata ad ergotismo acuto caratterizzato da vasospasmo, ischemia delle estremità e di altri tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina con questi prodotti medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con la claritromicina aumenta la concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi nei pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con 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 minima efficace conosciuta di statina. Può essere considerato l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di miopatia.

#### **Effetti di altri prodotti medicinali sulla claritromicina**

I farmaci induttori del CYP3A (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, l'erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può comportare livelli di claritromicina subterapeutici con riduzione dell'efficacia. Potrebbe inoltre essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4, poiché potrebbero essere elevati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A4 (vedere anche la corrispondente informazione di prodotto dell'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato un aumento ed una riduzione dei rispettivi livelli sierici ed un conseguente aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o in sospetto di influenzare le concentrazioni di claritromicina in circolo; può essere necessario aggiustare il dosaggio della claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

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

Forti induttori del sistema metabolico del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina ed abbassarne così i livelli plasmatici, aumentando di converso quelli del 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Siccome l'attività microbiologica della claritromicina e del 14-OH-claritromicina è diversa per batteri diversi, l'effetto terapeutico voluto può risultare compromesso nel corso della somministrazione contemporanea 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 di claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha mostrato aumenti della concentrazione di claritromicina minima allo stato stazionario medio ( $C_{min}$ ) e dell'area sottesa alla curva (AUC) rispettivamente del 33% e 18%. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non si è resa necessaria alcuna modifica nel dosaggio della claritromicina.

## Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la somministrazione contemporanea di ritonavir 200 mg ogni otto ore e di claritromicina 500 mg ogni 12 ore porta ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. La  $C_{max}$  della claritromicina è aumentata del 31%, la  $C_{min}$  è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% a fronte di concomitante somministrazione di ritonavir. Si è notata un'inibizione di fatto completa della formazione di 14-OH-claritromicina. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. Però nei pazienti con funzionalità renale ridotta si devono considerare i seguenti aggiustamenti posologici: Per pazienti con  $CL_{CR}$  da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per pazienti con  $CL_{CR} < 30$  ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi superiori a 1 mg/die di claritromicina non devono essere somministrate contemporaneamente al ritonavir.

Nei pazienti con ridotta funzione renale si devono prendere in considerazione riduzioni posologiche simili, quando il ritonavir venga impiegato come potenziatore farmacocinetico assieme ad altri inibitori della proteasi dell'HIV, compresi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, Interazioni farmacologiche bidirezionali).

## **Effetti della claritromicina su altri prodotti medicinali**

### Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per la sua inibizione del CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A potrebbe essere associata ad un accrescimento o ad un prolungamento sia degli effetti terapeutici che degli effetti indesiderati del farmaco concomitante. Si richiede prudenza, quando la claritromicina viene somministrata a pazienti in trattamento con altri farmaci noti come substrati enzimatici di CYP3A, specialmente se il substrato ha un margine di sicurezza stretto (per es. la carbamazepina) e/o il substrato viene in larga misura metabolizzato da questo enzima.

Un aggiustamento posologico deve essere preso in considerazione e, se possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP3A devono venire attentamente monitorate nei pazienti che assumono contemporaneamente claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono conosciuti per essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A o sospettati come tali: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi ergotaminici, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (per es. warfarin, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina), pimozone, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma l'elenco non è completo. I farmaci che interagiscono per mezzo di meccanismi simili attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 comprendono la fenitoina, la teofillina ed il valproato.

### Farmaci antiaritmici

Ci sono state segnalazioni post-marketing di torsioni di punta avvenute con l'impiego contemporaneo di claritromicina con chinidina o disopiramide. L'elettrocardiogramma deve essere monitorato per un allungamento dell'intervallo QT, quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente a questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati nel corso della terapia con la claritromicina.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di ipoglicemia con la somministrazione concomitante di claritromicina e di 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 associazione ad omeprazolo (40 mg/die) ad adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche di omeprazolo allo stato stazionario sono risultate aumentate ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  e  $t_{1/2}$  rispettivamente del 30%, 89% e 34%) dalla somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nelle 24 ore è risultato 5,2, quando l'omeprazolo è stato somministrato da solo, e 5,7, quando l'omeprazolo è stato somministrato con la claritromicina.

### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Tutti questi inibitori della fosfodiesterasi vengono metabolizzati, almeno in parte, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe venire inibito dalla somministrazione contemporanea di claritromicina. La contemporanea somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil porterebbe probabilmente ad una maggiore esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Quando sildenafil, tadalafil e vardenafil vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di questi farmaci.

### Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici indicano un modesto, ma statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) aumento dei livelli di teofillina o carbamazepina circolanti, quando uno di questi due farmaci viene somministrato contemporaneamente alla claritromicina. Potrebbe essere opportuno considerare una riduzione del dosaggio.

### Tolterodina

La via metabolica primaria della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Però, in una fetta di popolazione priva di CYP2D6, il passaggio metabolico identificato è attraverso il CYP3A. In questa parte di popolazione l'inibizione del CYP3A comporta concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più alte. In presenza di inibitori del CYP3A, come la claritromicina nel caso di popolazione scarsa del metabolizzatore CYP2D6, potrebbe rendersi necessaria una riduzione posologica della tolterodina.

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

La somministrazione concomitante di midazolam con claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno) ha comportato un aumento dell'AUC del midazolam pari a 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e a 7 volte dopo somministrazione orale. La contemporanea somministrazione di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. La somministrazione concomitante di midazolam per via endovenosa e claritromicina impone un attento monitoraggio del paziente per consentire un aggiustamento posologico. Le stesse precauzioni devono applicarsi alle altre benzodiazepine metabolizzate tramite CYP3A, compreso il triazolam e l'alprazolam. Per quanto riguarda le benzodiazepine che non dipendono dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che vi sia interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Vi sono state segnalazioni post-vendita di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam. Si raccomanda un monitoraggio del paziente riguardo ad un aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

## **Interazioni con altri farmaci**

### 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

La colchicina è un substrato sia per CYP3A che per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina ed altri antibiotici macrolidi sono noti per la loro inibizione di CYP3A e P-gp. Quando la claritromicina e la colchicina vengono somministrate assieme, l'inibizione di P-gp e/o CYP3A da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Digossina

Si pensa che la digossina sia un substrato per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina è nota come inibitore della P-gp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrate assieme, l'inibizione di P-gp da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono state segnalate alte concentrazioni sieriche di digossina durante la sorveglianza post-vendita in pazienti che assumevano claritromicina e digossina contemporaneamente. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici coerenti con tossicità provocata dalla digossina, compresa aritmia potenzialmente fatale. Le concentrazioni sieriche di digossina devono venire attentamente monitorate, quando i pazienti assumono contemporaneamente digossina e claritromicina.

### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può portare ad una diminuzione delle concentrazioni di zidovudina allo stato stazionario. Siccome la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata

contemporaneamente, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di 4 ore tra le loro assunzioni. Questa interazione non sembra esserci nei pazienti pediatrici infettati dall'HIV che prendono la claritromicina come sospensione insieme alla zidovudina od alla dideossinosina. Questa interazione è improbabile, quando la claritromicina viene somministrata mediante infusione endovenosa.

#### Fenitoina e valproato

Vi sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori di CYP3A, compresa la claritromicina, con farmaci che non si pensava fossero metabolizzati dal CYP3A (per es. fenitoina e valproato). Si raccomandano determinazioni dei livelli sierici di questi farmaci, quando vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Sono stati riferiti aumenti delle concentrazioni sieriche.

### **Interazioni farmacologiche bidirezionali**

#### Atazanavir

Sia la claritromicina che atazanavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha comportato un aumento di due volte dell'esposizione alla claritromicina ed una riduzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina, con un 28% di incremento della AUC di atazanavir. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con funzione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min) la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. In pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% impiegando una formulazione di claritromicina adatta. Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg/die non devono essere somministrate contemporaneamente ad inibitori della proteasi.

#### Calcio-antagonisti

Si raccomanda 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. L'ipotensione, le bradiaritmie e l'acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e verapamil.

#### Itraconazolo

Sia la claritromicina che l'itraconazolo sono substrati ed inibitori di CYP3A, per cui sussiste un'interazione bidirezionale tra i due farmaci. La claritromicina potrebbe aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina contemporaneamente devono essere attentamente monitorati rispetto a segni e sintomi di effetti farmacologici potenziati o prolungati.

#### Saquinavir

Sia la claritromicina che saquinavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha mostrato valori di AUC e  $C_{max}$  di saquinavir allo stato stazionario più alti del 177% e 187% rispetto a quelli osservati con saquinavir da solo. I valori di AUC e  $C_{max}$  di claritromicina sono stati all'incirca del 40% più alti di quelli osservati con la claritromicina da sola. Non si richiede alcun adattamento posologico in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci per un lasso di tempo limitato a dosi e formulazioni studiate. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica con l'impiego della formulazione in capsule di gelatina molle potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati usando saquinavir in capsule di gelatina dura. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica effettuati con saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato contemporaneamente al ritonavir, occorre tenere in considerazione gli effetti potenziali del ritonavir sulla claritromicina.

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

#### Gravidanza

La sicurezza di claritromicina per l'utilizzo durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base dei risultati variabili ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale non può essere esclusa. Pertanto, l'uso durante la gravidanza non è consigliato senza valutare con attenzione i benefici rispetto al rischio.



I dati sull'uso di claritromicina durante il primo trimestre di più di 200 gravidanze non mostrano alcuna chiara evidenza di effetti teratogeni o avversi sulla salute del neonato. I dati desunti da un numero limitato di donne incinte esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumentato rischio di aborti. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti.

I dati provenienti da studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo è sconosciuto. La claritromicina deve essere somministrata a donne in gravidanza dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento al seno

La sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento degli infanti non è stata stabilita. La claritromicina viene escreta nel latte materno umano.

Perciò, diarrea ed infezioni micotiche delle membrane mucose possono verificarsi negli infanti allattati al seno, tanto da dover sospendere l'allattamento. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta presente. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato rispetto al rischio potenziale per il bambino.

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

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima che i pazienti guidino o utilizzino macchinari dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità che si verifichino capogiri, vertigini, confusione e disorientamento con l'assunzione del medicinale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli eventi avversi più frequenti e comuni correlati alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta che pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito ed alterazione del senso del gusto. Queste reazioni avverse sono in genere di lieve intensità e coerenti col profilo di sicurezza noto degli antibiotici macrolidi (vedere appendice b del paragrafo 4.8).

Non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali nel corso di studi clinici tra la popolazione con o senza pregresse infezioni micobatteriche.

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

La seguente tabella mostra le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici e nell'esperienza post-vendita con la claritromicina in compresse a rilascio immediato, in granuli per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato ed a rilascio modificato.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate alla claritromicina sono elencate sotto per classe di organo e frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-vendita; non si possono valutare in base ai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità, quando la gravità ha potuto essere valutata.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune Da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune Da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Non nota (Non può essere definita sulla base dei dati disponibili.)
Infezioni ed infestazioni			Cellulite <sup>1</sup> , candidosi, gastroenterite <sup>2</sup> , infezione <sup>3</sup> , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela
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>			Reazioni anafilattoidi <sup>1</sup> ,	Reazioni anafilattiche, angioedema

			ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, nervosismo <sup>3</sup>	Disturbi psicotici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali, mania
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Perdita di coscienza <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , capogiri, sonnolenza <sup>6</sup> , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, compromissione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco <sup>1</sup> , fibrillazione atriale <sup>1</sup> , intervallo QT dell'elettrocardiogramma allungato <sup>7</sup> , extrasistole <sup>1</sup> , palpitazioni.	Torsioni di punta <sup>7</sup> , tachicardia ventricolare <sup>7</sup> , fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari		Vasodilatazione <sup>1</sup>		Emorragia <sup>8</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma <sup>1</sup> , epistassi <sup>2</sup> , embolia polmonare <sup>1</sup>	
Patologie gastrointestinali		Diarrea <sup>9</sup> , vomito, dispepsia, nausea, dolori addominali	Esofagite <sup>1</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo <sup>2</sup> , gastrite, proctalgia <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distensione addominale <sup>4</sup> , costipazione, secchezza della bocca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione della colorazione dei denti
Patologie epatobiliari		Test della funzionalità epatica anormale	Colestasi <sup>4</sup> , epatite <sup>4</sup> , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamyl transferasi <sup>4</sup>	Insufficienza epatica <sup>10</sup> , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa <sup>1</sup> , prurito, orticaria, esantema maculopapulare <sup>3</sup>	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>5</sup> , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta

				generalizzata (AGEP), acne Rabdomiolisi <sup>2,11</sup> , Miopatia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari <sup>3</sup> , rigidità muscoloscheletrica <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	
Patologie renali e urinarie			Creatina ematica aumentata <sup>1</sup> , urea ematica aumentata <sup>1</sup>	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite al sito dell'iniezione <sup>1</sup>	Dolore al sito di iniezione <sup>1</sup> , infiammazione al sito di iniezione <sup>1</sup>	Malessere <sup>4</sup> , piresia <sup>3</sup> , astenia, dolore toracico <sup>4</sup> , brividi <sup>4</sup> , affaticamento <sup>4</sup>	
Esami diagnostici			Rapporto albumina/globulina anormale <sup>1</sup> , fosfatasi ematica aumentata <sup>4</sup> , latticodeidrogenasi ematica aumentata <sup>4</sup>	Aumento del rapporto internazionale normalizzato <sup>8</sup> , allungamento del tempo di protrombina <sup>8</sup> , colorazione anormale delle urine

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

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

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

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

<sup>5,7,9,10</sup> Vedere paragrafo a)

<sup>6,8,11</sup> Vedere paragrafo c)

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

In alcune delle segnalazioni di rabdomiolisi la claritromicina è stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina od allopurinolo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam. Si raccomanda un monitoraggio del paziente per l'aumento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali: reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo e).

### **d. Popolazione pediatrica**

Studi clinici sono stati condotti in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età usando la formulazione in sospensione pediatrica. Pertanto i bambini con meno di 12 anni di età devono utilizzare la claritromicina come sospensione pediatrica. Non ci sono dati sufficienti per poter raccomandare una posologia per l'utilizzo della claritromicina come formulazione endovenosa in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini si ritiene siano gli stessi degli adulti.

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

#### **Pazienti immunocompromessi**

Nei pazienti con AIDS o diversamente immunocompromessi trattati alle dosi di claritromicina più alte per periodi di tempo lunghi a causa di infezioni micobatteriche è risultato spesso difficile distinguere tra le reazioni avverse probabilmente correlate alla claritromicina dai segni sottostanti della malattia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da malattia intercorrente.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adulti in trattamento con dosi giornaliere totali di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, rash, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi uditivi, aumenti della transaminasi sierica glutammica-ossalacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutammica-piruvica (SGPT). Altri eventi con bassa frequenza hanno compreso dispnea, insonnia e secchezza delle fauci. L'incidenza era comparabile tra i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma in generale circa da tre a quattro volte più frequente in quei pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte analizzando quei valori al di fuori dei valori seriamente anormali (cioè del limite estremo alto e basso) per il test specificato. Sulla base di questi criteri circa dal 2% al 3% di quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg di claritromicina al giorno presentavano livelli elevati seriamente anormali di SGOT e SGPT ed una conta anormalmente bassa di globuli bianchi e piastrine. Una percentuale più bassa di pazienti in questi due gruppi di dosaggio presentava anche valori elevati di azoto ureico ematico. Un'incidenza leggermente superiore di valori anormali per tutti i parametri eccetto i globuli bianchi è stata notata in pazienti che avevano assunto 4000 mg al giorno.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi dell'intossicazione

I dati indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può causare sintomi gastrointestinali. I sintomi del sovradosaggio possono corrispondere considerevolmente al profilo delle reazioni avverse. Un paziente con storia di disturbo bipolare dopo aver ingerito 8 grammi di claritromicina ha mostrato uno status mentale alterato, comportamento paranoico, ipocaliemia e ipossiemia.

### Terapia dell'intossicazione

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con la pronta eliminazione del farmaco non assorbito e misure di supporto. Molto raramente si possono osservare gravi reazioni allergiche acute, come lo shock anafilattico. Ai primi segnali di reazioni di ipersensibilità la terapia con claritromicina deve essere sospesa e le misure richieste devono essere iniziate immediatamente.

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. Come con altri macrolidi, non si prevede che i livelli sierici di claritromicina possano essere compromessi in maniera sensibile dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

## **11. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.4 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Macrolidi

Codice ATC J01FA09.

### Meccanismo d'azione

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica, legando la subunità ribosomiale 50 S dei batteri suscettibili e sopprime la sintesi proteica. È molto potente contro una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibitorie (MIC) di claritromicina sono in genere due volte più basse di quelle dell'eritromicina.

Il 14-idrossi metabolita della claritromicina ha anch'esso una attività antibatterica. Le MIC del metabolita sono uguali o due volte maggiori delle MIC del composto di partenza, eccetto che per *H. Influenzae* ove il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo del composto di origine.

### **Punti di rottura**

Secondo le NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) nel Gennaio 2004 sono stati definiti i seguenti punti di rottura per la claritromicina:

NCCLS: *Stafilococco spp.*: S ≤ 2 µg/ml, R ≥ 8 µg/ml

*Haemophilus spp.*: S ≤ 8 µg/ml, R ≥ 32 µg/ml  
*Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml  
*Streptococcus spp.* diverso da *S. pneumoniae*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml  
*Helicobacter pylori*: S ≤ 0,25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml

SRGA: altri microorganismi importanti (*Moraxella*, *Enterococchi*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Mycobacterium*): S ≤ 0,5 µg/ml, R ≥ 8,0 µg/ml

### Suscettibilità

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e col tempo per gli organismi selezionati e sono necessarie informazioni locali sulla resistenza, specialmente in caso di infezioni gravi.

Le informazioni a seguito fornite offrono solo una guida approssimativa circa le probabilità che i microrganismi siano o meno suscettibili alla claritromicina. Per quanto sia possibile, è indicato tra parentesi il range europeo di resistenza acquisita per i singoli microrganismi.

Specie	Frequenza di range nell'UE di resistenza (se >10 %) (valori estremi)
<b><u>Specie comunemente suscettibili</u></b>	
<b>Aerobi gram-positivi</b>	
Gruppo C, F, G Streptococchi	
<b>Aerobi gram-negativi</b>	
<i>Legionella spp.</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Anaerobi</b>	
<i>Bacteroides spp.</i>	
<i>Clostridium spp.</i> diverso da <i>C. difficile</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>	
<b>Altri</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
<b><u>Specie per cui una resistenza acquisita può essere un problema</u></b>	
<b>Aerobi gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	(18.1%)
Suscettibile alla meticillina	
Gruppo A, B Streptococchi (beta-emolitici)	(21,4 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> +	(37.8%)
<b>Aerobi gram-negativi</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	(14%)
<i>Helicobacter pylori</i> *	
<b><u>Microrganismi intrinsecamente resistenti</u></b>	
<b>Aerobi gram-positivi</b>	
<i>Enterococcus spp.</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
(Resistente all'eritromicina o MRSA)	

+ per commenti sulla resistenza vedere più avanti

### **Altre informazioni**

La suscettibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus spp.* alla claritromicina può essere predetto testando sull'eritromicina.

I meccanismi di resistenza acquisita sui macrolidi sono: espulsione del principio attivo per mezzo di un meccanismo di trasporto attivo, produzione inducibile o costitutiva di un enzima metilasi che cambia il target ribosomiale, idrolisi di macrolidi attraverso un'esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Si possono verificare perciò resistenze crociate tra claritromicina ed altri macrolidi e tra clindamicina e lincomicina. *Staphylococcus Aureus* resistente alla meticillina (MRSA) ed i pneumococchi penicillino-resistenti sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici attualmente disponibili e ai macrolidi come la claritromicina. L'esperienza clinica ottenuta dagli studi clinici randomizzati controllati indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno in combinazione con un altro antibiotico ad esempio amoxicillina o metronidazolo e ad esempio omeprazolo (dato a livelli approvati) per 7 giorni realizzano un tasso di eradicazione di *H. pylori* superiore all'80% in pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come ci si aspettava, tassi di eradicazione significativamente più bassi furono osservati in pazienti con isolati di base di *H. pylori* metronidazolo-resistente. Perciò, si deve prendere in considerazione nella scelta di un regime di combinazione adatto per la terapia di eradicazione di *H. pylori* sia l'informazione locale sulla prevalenza delle resistenze che gli orientamenti terapeutici locali. Inoltre, in pazienti con infezione persistente, lo sviluppo potenziale di resistenza secondaria (in pazienti con ceppi suscettibili primari) nei confronti di un agente antimicrobico deve essere preso in esame per un nuovo regime di ri-trattamento.

### **5.5 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La claritromicina è assorbita ampiamente e rapidamente dal tratto gastrointestinale – primariamente nel digiuno – ma subisce un esteso metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta per una compressa di claritromicina 250 mg è del 50% circa. Il cibo ritarda di poco l'assorbimento ma non interferisce sull'entità della biodisponibilità. Perciò, le compresse di claritromicina possono essere date senza riguardo all'assunzione di cibo. Grazie alla sua struttura chimica (6-O-Metileritromicina) la claritromicina è abbastanza resistente alla degradazione da parte dell'acido gastrico. Si sono osservati livelli plasmatici di picco di 1 – 2 µg/ml di claritromicina in adulti dopo somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno. Dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il picco plasmatico era di 2,8 µg/ml.

Dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno il 14-idrossi metabolita microbiologicamente attivo raggiunge un picco di concentrazione plasmatica di 0,6 µg/ml. Lo steady-state si raggiunge entro 2 giorni.

#### Distribuzione

La claritromicina penetra bene nei differenti compartimenti, con un volume di distribuzione stimato di 200-400 l. La claritromicina fornisce delle concentrazioni in alcuni tessuti che sono alcune volte maggiori dei livelli del farmaco nel sangue. Sono stati trovati livelli aumentati sia nel tessuto polmonare che in quello delle tonsille. La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica.

La claritromicina è legata all'80% circa alle proteine plasmatiche ai livelli terapeutici.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

La claritromicina è ampiamente e velocemente metabolizzata dal fegato. Il metabolismo riguarda principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica sulla posizione del C 14.

La farmacocinetica della claritromicina è non-lineare per saturazione del metabolismo epatico ad alte dosi. L'emivita di eliminazione aumentò da 2-4 ore dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno fino a 5 ore dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno. L'emivita del 14-idrossi metabolita attivo va da 5 a 6 ore.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radioattiva il 70-80% della radioattività fu trovata nelle feci. Circa il 20-30% della claritromicina è raccolta come principio attivo immodificato nelle urine. Questa proporzione aumenta all'aumentare della dose. L'insufficienza renale aumenta i livelli di claritromicina nel plasma, se non si diminuisce la dose.

La clearance totale plasmatica è stata valutata attorno ai 700 ml/min con una clearance renale di circa 170 ml/min.

#### Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale: la ridotta funzionalità dovuta all'insufficienza renale comporta un aumento dei livelli plasmatici di claritromicina e dei livelli del metabolita attivo nel plasma.

### **5.6 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 4 settimane su animali, si è trovato che la tossicità della claritromicina era legata alla dose ed alla durata del trattamento. In tutte le specie, i primi segni di tossicità si sono osservati nel fegato, in cui si potevano osservare lesioni entro 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli sistemici di esposizione, legati a questa tossicità non si conoscono in dettaglio, ma le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente più elevate delle dosi terapeutiche raccomandate per gli uomini. Malformazioni cardiovascolari furono osservate in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

Non si sono notati effetti mutageni negli studi in vitro e in vivo con claritromicina. Studi sulla tossicità riproduttiva mostrarono che la somministrazione di claritromicina al doppio della dose clinica in conigli (e.v.) e a dieci volte la dose clinica in scimmie (per os.) implicò un'aumentata incidenza di aborti spontanei. Queste dosi furono legate a tossicità materna. Nei topi a dosi 70 volte superiori rispetto alle dosi cliniche si verificò la palatoschisi a varie percentuali (3-30%).

## **12. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo:

Croscarmellosa sodica  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Povidone (K 30)  
Acido stearico  
Magnesio stearato  
Talco

#### Rivestimento (Opadry 20 H 52875):

Ipromellosa  
Propilene glicole (E 1520)  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Titanio diossido (E 171)  
Giallo chinolina (E 104)  
Vanillina

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PVDC/alluminio

Confezioni da: 1, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 60, 90, 100, 250, 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

## **13. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

## **14. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Claritromicina EG 500 mg, 1 cpr riv. con film	AIC n. 037374218
Claritromicina EG 500 mg, 7 cpr riv. con film	AIC n. 037374220
Claritromicina EG 500 mg, 10 cpr riv. con film	AIC n. 037374232
Claritromicina EG 500 mg, 12 cpr riv. con film	AIC n. 037374244
Claritromicina EG 500 mg, 14 cpr riv. con film	AIC n. 037374257
Claritromicina EG 500 mg, 20 cpr riv. con film	AIC n. 037374269
Claritromicina EG 500 mg, 21 cpr riv. con film	AIC n. 037374271
Claritromicina EG 500 mg, 28 cpr riv. con film	AIC n. 037374283
Claritromicina EG 500 mg, 30 cpr riv. con film	AIC n. 037374295
Claritromicina EG 500 mg, 32 cpr riv. con film	AIC n. 037374307
Claritromicina EG 500 mg, 42 cpr riv. con film	AIC n. 037374319
Claritromicina EG 500 mg, 50 cpr riv. con film	AIC n. 037374321
Claritromicina EG 500 mg, 60 cpr riv. con film	AIC n. 037374333
Claritromicina EG 500 mg, 90 cpr riv. con film	AIC n. 037374345
Claritromicina EG 500 mg, 100 cpr riv. con film	AIC n. 037374358
Claritromicina EG 500 mg, 250 cpr riv. con film	AIC n. 037374360
Claritromicina EG 500 mg, 500 cpr riv. con film	AIC n. 037374372

## **15. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 Dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 29 Ottobre 2009

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