

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione orale ricostituita contiene 25 mg di claritromicina.  
5 ml di sospensione orale ricostituita contengono 125 mg di claritromicina.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.  
Granuli di colore da bianco a crema.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tonsillite streptococcica, otite media, infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata in pazienti ipersensibili alla penicillina o nei casi in cui l'impiego della penicillina non è opportuno per altre ragioni. Si tengano in considerazione i dati disponibili circa la resistenza epidemiologica agli antibiotici macrolidi.

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo degli antibiotici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### In generale

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

La dose abituale nei bambini dai **6 mesi in poi è di 7,5 mg/Kg due volte al giorno.**

##### Raccomandazioni posologiche

| Peso     | Età       | Dosaggio    |
|----------|-----------|-------------|
| 8-11 kg  | 1-2 anni  | 2,5 ml x 2  |
| 12-19 kg | 2-4 anni  | 5,0 ml x 2  |
| 20-29 kg | 4-8 anni. | 7,5 ml x 2  |
| 30-40 kg | 8-12 anni | 10,0 ml x 2 |

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

Non viene solitamente richiesto alcun adattamento posologico tranne che nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Se è necessario un aggiustamento, il dosaggio giornaliero totale standard deve essere ridotto della metà. In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni.

##### Durata della terapia

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

- La durata usuale del trattamento è 6 - 14 giorni.
- La terapia deve essere proseguita per almeno due giorni dopo la scomparsa dei sintomi.
- Nelle infezioni causate da *Streptococcus pyogenes* la terapia deve proseguire per almeno 10 giorni per prevenire l'insorgenza di complicazioni come la febbre reumatica e la glomerulonefrite.

##### Modo di somministrazione

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

#### Preparazione per l'uso

Prima della somministrazione i granuli devono essere ricostituiti con acqua: vedere paragrafo 6.6. La somministrazione dopo la ricostituzione avviene tramite una siringa per uso orale o un cucchiaino dosatore.

### **4.3 Controindicazioni**

- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipersensibilità a claritromicina, ad altri macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Non si devono somministrare derivati della segale cornuta contemporaneamente alla claritromicina.
- È controindicata la somministrazione contemporanea di claritromicina ed uno qualsiasi dei seguenti principi attivi: cisapride, pimozide e terfenadina. Sono stati riportati livelli elevati di cisapride, pimozide e terfenadina in pazienti che assumevano uno di questi principi attivi e claritromicina contemporaneamente. Tale associazione può produrre un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione contemporanea di astemizolo ed altri macrolidi (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti affetti da ipopotassiemia (prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere usata contemporaneamente a simvastatina o atorvastatina. Si interrompa la somministrazione di questi farmaci durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.5).

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

- La claritromicina viene escreta essenzialmente per via epatica. La claritromicina va pertanto somministrata con prudenza a pazienti con alterazioni della funzione epatica.
- In caso di compromessa funzionalità renale, la posologia della claritromicina si deve ridurre in base al grado di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani, si deve prendere in considerazione la possibilità di insufficienza renale.
- I pazienti che sono ipersensibili agli altri macrolidi, alla clindamicina ed alla lincomicina possono essere ipersensibili anche alla claritromicina. Si raccomanda pertanto prudenza nel prescrivere claritromicina a questi pazienti.
- È stata segnalata la comparsa di colite pseudomembranosa con l'uso di antibiotici ad ampio spettro. E' pertanto importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo una terapia con claritromicina. Si deve sospendere la somministrazione di claritromicina ed istituire una terapia adeguata. Gli antiperistaltici sono controindicati.
- L'uso prolungato o ripetuto di claritromicina può portare a superinfezioni con batteri non sensibili a questa sostanza. Se si dovesse verificare una superinfezione, si deve sospendere la somministrazione di claritromicina.
- A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, la claritromicina si deve utilizzare con prudenza nei pazienti con vasculopatia coronarica, episodi pregressi di aritmie ventricolari, grave insufficienza cardiaca, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non compensate, bradicardia (<50 bpm), o durante somministrazione concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. La claritromicina non si deve somministrare a pazienti con un prolungamento dell'intervallo QT acquisito documentato o congenito (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione di claritromicina deve avvenire con prudenza quando prescritta per l'uso in pazienti già in trattamento con un induttore del CYP3A4 a causa della possibile formazione di livelli subterapeutici di claritromicina (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina è un inibitore del CYP3A4 e l'uso concomitante con altri farmaci metabolizzati in larga misura da questo enzima dovrebbe essere limitato a situazioni in cui essa è chiaramente indicata (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori della HMG-CoA-riduttasi, il che comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).
- Come noto per altri macrolidi, la claritromicina può esacerbare o aggravare una miastenia gravis e deve pertanto essere impiegata con prudenza in pazienti affetti da questa malattia.
- Questa specialità medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, il quale è dannoso per pazienti affetti da fenilchetonuria.
- I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o

- insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.
- Questo farmaco contiene 2,93 g di saccarosio ogni 5 ml. Questo deve essere considerato in pazienti con diabete mellito.

#### 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### L'effetto di Claritromicina granulato per sospensione orale sugli altri farmaci

La claritromicina è un inibitore dell'enzima metabolizzante CYP3A4 e della glicoproteina P. E' difficile prevedere il grado di inibizione con differenti substrati di CYP3A4. Non si utilizzi pertanto claritromicina durante il trattamento con altri substrati del CYP3A4, a meno che non sia possibile monitorare attentamente i livelli plasmatici, l'effetto terapeutico o gli effetti collaterali del substrato di CYP3A4. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio dei substrati del CYP3A4 se somministrati contemporaneamente a claritromicina. In alternativa si potrebbe interrompere il trattamento con questi prodotti durante la somministrazione di claritromicina.

##### Farmaci con potenziale prolungamento dell'intervallo QT

E' stato riportato che la claritromicina inibisce il metabolismo di cisapride e terfenadina, aumentando di 2-3 volte i livelli plasmatici della terfenadina. Tale associazione può produrre un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsades de pointes. Sintomi simili sono stati descritti per pazienti trattati con pimozide quando somministrato in associazione con claritromicina. La somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina, cisapride o pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di Torsades de Pointes in pazienti a cui è stata somministrata claritromicina contemporaneamente a chinidina o disopiramide. Queste associazioni devono pertanto essere evitate oppure è necessario monitorare con attenzione i livelli plasmatici di chinidina o disopiramide per consentire un aggiustamento del dosaggio. Nel caso di somministrazione di claritromicina a pazienti che assumono altri farmaci che potenzialmente prolungano l'intervallo QT occorre prestare cautela (vedere paragrafo 4.4).

##### Inibitori della HMG-CoA-reduttasi

La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori della HMG-CoA-riduttasi, il che comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci. E' stata raramente segnalata la comparsa di rabdomiolisi associata ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche a seguito della somministrazione concomitante di claritromicina e simvastatina. La claritromicina può produrre un'interazione simile con atorvastatina e in minor misura con cerivastatina.

La claritromicina non deve essere usata contemporaneamente a simvastatina e atorvastatina. Si interrompa la somministrazione di questi farmaci durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.3). Quando la somministrazione di claritromicina è indicata in pazienti già in trattamento con cerivastatina, gli stessi devono essere monitorati per l'individuazione di segni e sintomi di miopatia.

##### Vasocostrittori dell'ergot (p.e. diidroergotamina, ergotamina)

Sono stati riportati casi di ergotismo dovuti all'aumento dei livelli plasmatici degli alcaloidi dell'ergot in seguito alla somministrazione concomitante di questi prodotti con i macrolidi. Questa associazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Benzodiazepine

La somministrazione concomitante di midazolam con claritromicina in compresse (250 mg due volte al giorno) ha comportato un aumento dell' AUC (area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo) del midazolam pari a 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa 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 adattamento del dosaggio. Le stesse precauzioni devono applicarsi alle altre benzodiazepine metabolizzate tramite CYP3A4, soprattutto al triazolam, ma anche all'alprazolam. Per quanto riguarda le benzodiazepine non metabolizzate tramite CYP3A4 (tamazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che vi sia interazione con la claritromicina.

##### Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

L'uso concomitante di claritromicina somministrata per via orale e ciclosporina o tacrolimus ha comportato un incremento superiore al doppio della  $C_{min}$  (minima concentrazione plasmatica) sia della ciclosporina che del tacrolimus. Si attendono effetti simili anche con il sirolimus. Quando si inizia un trattamento con claritromicina in pazienti che stanno già assumendo uno di questi immunosoppressori, è necessario monitorare con attenzione i livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus ed eventualmente

diminuirne il dosaggio. Alla sospensione della claritromicina in questi pazienti è nuovamente necessario monitorare attentamente i livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus per procedere con l'aggiustamento posologico.

#### Digossina

E' possibile un aumento della concentrazione di digossina se somministrata contemporaneamente alla claritromicina. Si devono pertanto tenere sotto controllo i livelli plasmatici di digossina all'inizio o alla fine della co-somministrazione di claritromicina, dato che potrebbe rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Teofillina

La somministrazione di claritromicina a pazienti che stanno assumendo teofillina è stata associata ad un aumento dei livelli sierici di teofillina e ad una potenziale tossicità da teofillina.

#### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) può portare ad una diminuzione dei livelli di zidovudina in stato stazionario. Questo si può in gran parte evitare sfasando le dosi di claritromicina e zidovudina di 1-2 ore. Nessuna reazione di questo tipo è stata segnalata nei bambini.

#### L'effetto di altri farmaci su Claritromicina granulato per sospensione orale

La claritromicina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4. Per questa ragione è possibile che potenti inibitori di questo enzima inibiscano il metabolismo della claritromicina causando un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche.

Anche se le concentrazioni plasmatiche di claritromicina e omeprazolo possono aumentare in caso di contemporanea somministrazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose. La somministrazione concomitante di claritromicina e antiacidi o ranitidina potrebbe comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di claritromicina. Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio.

Il ritonavir (200 mg tre volte al giorno) ha dimostrato di inibire il metabolismo della claritromicina (500 mg due volte al giorno), le cui  $C_{max}$  (massima concentrazione plasmatica),  $C_{min}$  e AUC sono aumentate rispettivamente del 31, 182 e 77%, quando somministrata contemporaneamente al ritonavir. La formazione del 14-idrossi-metabolita attivo è stata quasi completamente inibita. In pazienti con funzionalità renale normale, non dovrebbero essere necessarie riduzioni del dosaggio; la dose giornaliera di claritromicina non deve comunque superare 1 g. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale si consideri una riduzione del dosaggio. Nei pazienti con una clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min sarebbe opportuno ridurre la dose di claritromicina del 50%. Una riduzione del 75% sarebbe invece da prevedere in pazienti con una clearance della creatinina <30 ml/min.

I farmaci induttori del CYP3A4 (p.e. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni/iperico) possono indurre il metabolismo della claritromicina, con conseguenti livelli subterapeutici di claritromicina e perdita di efficacia. Quando la claritromicina è specificatamente indicata, potrebbe essere necessario aumentare il suo dosaggio e monitorarne l'efficacia e la sicurezza molto attentamente. Potrebbe inoltre essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4 poiché potrebbero essere aumentati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A4 (leggere anche il corrispondente foglietto illustrativo 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.

A seguito di concomitante somministrazione di claritromicina e dell'induttore del CYP3A4 efavirenz, è stata riscontrata una riduzione del 39% nell'AUC di claritromicina e l'aumento del 34% nell' AUC del 14-idrossi-metabolita attivo.

## **4.6 Gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di claritromicina durante il primo trimestre in più di 200 gravidanze non mostrano chiara evidenza di effetti teratogeni o di effetti indesiderati sulla salute del neonato. Dati relativi ad un numero limitato di gravidanze esposte al farmaco durante il primo trimestre indicano un possibile aumento del rischio di aborto. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Dati derivanti da studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo non è noto. La claritromicina dovrebbe essere somministrata a donne in gravidanza solo dopo attenta

valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento

La claritromicina ed il suo metabolita attivo vengono escreti nel latte materno. E' pertanto possibile l'insorgenza di diarrea ed infezioni micotiche delle mucose nel bambino allattato al seno, che potrebbe rendere necessaria la sospensione dell'allattamento. Si tenga presente la possibilità che si sviluppi sensibilizzazione. I benefici del trattamento per la madre devono essere valutati in relazione ai rischi potenziali per il bambino.

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

Non sono disponibili dati circa l'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare e di operare su macchinari. Quando si svolgono queste attività si tenga presente la possibilità che insorgano effetti collaterali come capogiri, vertigini, confusione e disorientamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati negli adulti in trattamento con claritromicina granulato per sospensione orale sono stati: diarrea (3%), nausea (3%), alterazioni del gusto (3%), dispepsia (2%), dolore/disturbi addominali (2%) e cefalea (2%).

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:

Molto comuni (>1/10); Comuni (>1/100, <1/10); Non comuni (>1/1000, < 1/100); Rari (>1/10000, <1/1000); Molto rari (< 1/10000), inclusi casi isolati.

#### Esami diagnostici

Comuni: incremento dell'azoto ureico ematico.

Non comuni: prolungamento del tempo di protrombina, aumento della creatinina sierica, alterazioni dei test di funzionalità epatica (aumentati livelli delle transaminasi).

Molto rari: ipoglicemia è stata osservata specialmente in pazienti trattati con medicinali antidiabetici ed insulina.

#### Patologie cardiache

Molto rari: prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e Torsade de Pointes.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: leucopenia.

Molto rari: trombocitopenia.

#### Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, alterazioni dell'olfatto.

Molto rari: capogiri, vertigini, parestesie, convulsioni.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: tinnito.

Molto rari: perdita reversibile dell'udito.

#### Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, stomatite, glossite, scolorimento reversibile di denti e lingua e perversione del gusto, cioè gusto metallico o amaro.

Molto rari: pancreatite. Molto raramente con claritromicina è stata riportata colite pseudomembranosa con gravità variabile da moderata a rischio per la vita.

#### Patologie renali e urinarie

Molto rari: nefrite interstiziale, insufficienza renale.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Non comuni: artralgia, mialgia.

### Infezioni ed infestazioni

Comuni: moniliasi orale.

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può causare sviluppo di organismi non sensibili.

### Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni allergiche che variano dall'orticaria e da lievi eruzioni cutanee fino all'anafilassi.

### Patologie epatobiliari

Non comuni: disfunzioni epatiche che sono solitamente transitorie e reversibili, epatite e colestasi con o senza ittero.

Molto rari: è stata riportata insufficienza epatica fatale particolarmente in pazienti con pre-esistenti disturbi epatici o che assumevano altri medicinali epatotossici.

### Disturbi psichiatrici

Molto rari: ansia, insonnia, allucinazioni, psicosi, disorientamento, depersonalizzazione, incubi e confusione.

## 4.9 Sovradosaggio

### *Sintomi di intossicazione:*

Alcune segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantitativi di claritromicina può causare sintomi gastrointestinali. La sintomatologia del sovradosaggio può grosso modo coincidere con il profilo degli effetti collaterali. Un paziente affetto da disturbo bipolare, dopo avere assunto 8 grammi di claritromicina, ha mostrato un'alterazione dello stato mentale, comportamento paranoide, ipokaliemia ed ipossiemia.

### *Trattamento dell'intossicazione:*

Non esiste uno specifico antidoto in caso di sovradosaggio. I livelli sierici della claritromicina non si possono ridurre tramite emodialisi, né dialisi peritoneale.

Le reazioni avverse che accompagnano un sovradosaggio si devono trattare con una lavanda gastrica e misure di sostegno. Molto raramente sono state osservate gravi reazioni allergiche acute, p.e. shock anafilattico. Ai primi segni di reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere la terapia a base di claritromicina ed instaurare immediatamente le opportune misure.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Macrolidi

**Codice ATC** J01FA09.

### Meccanismo d'azione:

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica legandosi alle subunità ribosomiali 50s dei batteri sensibili ed inibendo in tal modo la sintesi proteica. E' estremamente potente contro un'ampia varietà di organismi sia Gram-positivi che Gram-negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Le concentrazioni inibitorie minime (MIC) della claritromicina sono generalmente due volte più basse delle MIC dell'eritromicina.

Anche il 14-idrossi-metabolita della claritromicina esplica un'attività antimicrobica. Le MIC di questo metabolita sono uguali o due volte più alte di quelle del composto progenitore, tranne che nei confronti dell'*H. influenzae* contro il quale il 14-idrossi-metabolita è due volte più attivo del composto progenitore.

### **Breakpoints:**

In base al NCCLS (Comitato Nazionale US sugli Standard Clinici di Laboratorio) nel gennaio 2004 sono stati definiti per la claritromicina i seguenti **breakpoints**:

NCCLS: *Staphylococcus* spp.: S  $\leq$  2  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  8  $\mu$ g/ml  
*Haemophilus* spp.: S  $\leq$  8  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  32  $\mu$ g/ml  
*Streptococcus pneumoniae*: S  $\leq$  0.25  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  1  $\mu$ g/ml  
*Streptococcus* spp. diverso dal *S. pneumoniae*: S  $\leq$  0.25  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  1  $\mu$ g/ml  
*Helicobacter pylori*: S  $\leq$  0.25  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  1  $\mu$ g/ml

SRGA (Gruppo di riferimento svedese per gli antibiotici): Altri rilevanti microrganismi (p.e. *Moraxella*, *Enterococci*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Mycobacterium*): S  $\leq$  0.5  $\mu$ g/ml, R  $\geq$  8.0  $\mu$ g/ml

## Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Queste informazioni offrono solo una guida appropriata circa le probabilità che i microrganismi siano o meno sensibili alla claritromicina. Quando possibile, sono state date fra parentesi informazioni sul range europeo della resistenza acquisita per il singolo microrganismo.

| Specie   | Frequenza dei range di resistenza in Europa (se > 10%)<br>(valori estremi) |
|--|--|
| <b><u>Specie comunemente sensibili</u></b>   |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>  |  |
| Gruppo C, F, G Streptococchi<br><i>Corynebacterium diphtheriae</i>   |  |
| <b>Aerobi Gram-negativi</b>  |  |
| <i>Legionella spp.</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Pasteurella multocida</i>   |  |
| <b>Anaerobi</b>  |  |
| <i>Bacteroides spp.</i><br><i>Clostridium spp.</i> diverso da <i>C. difficile</i><br><i>Fusobacterium spp.</i><br><i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i> |  |
| <b>Altri</b>   |  |
| <i>Chlamydia trachomatis</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i> *<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *  |  |
| <b><u>Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema</u></b>  |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>  |  |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>sensibile alla meticillina   | (18,1%)  |
| Gruppo A, B Streptococchi (beta-emolitici)   | (21,4%)  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> +  | (37,8%)  |
| <b>Aerobi Gram-negativi</b>  |  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  |  |
| <b><u>Organismi intrinsecamente resistenti</u></b>   |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>  |  |
| <i>Enterococcus spp.</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br>(Resistente all'eritromicina o MRSA)   |  |

+ commenti relativi alla resistenza vedi sotto

## Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* e dello *Streptococcus spp.* nei confronti della claritromicina possono venire previste attraverso il test dell'eritromicina.

I meccanismi di acquisizione della resistenza nei macrolidi sono i seguenti: emissione del farmaco attraverso un meccanismo di pompaggio attivo, produzione inducibile o costitutiva di un enzima metilasi che modifica il bersaglio ribosomiale, idrolisi dei macrolidi mediante esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Può pertanto avere luogo una resistenza incrociata fra la claritromicina ed altri

macrolidi e la clindamicina e la lincomicina. Lo staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA) ed i pneumococchi resistenti alla penicillina sono resistenti a tutti gli antibiotici Beta-lattamici ed ai macrolidi come la claritromicina attualmente in commercio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

La claritromicina è sottoposta ad un significativo metabolismo di primo passaggio. La sua biodisponibilità assoluta è circa 55% e non viene influenzata dalla concomitante assunzione di cibo. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto circa 2 ore dopo la somministrazione. Le cinetiche di eliminazione sono dose-dipendenti (non lineari). Al dosaggio di 7,5 mg/kg/peso corporeo somministrato al mattino ed alla sera, il picco delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dopo 5 giorni di trattamento è pari a circa 4,6 mg/l. Il legame alle proteine è del 70%.

### Distribuzione:

La claritromicina è altamente lipofila ed il suo volume di distribuzione è 200-400 l. La claritromicina penetra facilmente nel tessuto tonsillare e nelle secrezioni dell'orecchio medio, dove sono state riscontrate concentrazioni due volte maggiori rispetto al plasma.

### Biotrasformazione ed eliminazione:

La claritromicina viene metabolizzata nel fegato per idrossilazione e demetilazione. L'emivita del 14-idrossi metabolita attivo (che esplica circa 75% dell'attività della claritromicina) è circa 5 ore ed il picco di concentrazione plasmatica 0.6 mg/l. Circa il 20% della dose viene escreta per via renale come farmaco immodificato; la proporzione aumenta con la dose. L'idrossi-metabolita viene metabolizzato ed escreto nelle feci. La clearance plasmatica è calcolata in circa 700 ml/min e quella renale è pari a circa 170 ml/min. In caso di insufficienza renale i livelli plasmatici della claritromicina sono elevati. Una grave insufficienza epatica, per la conseguente ridotta capacità di metabolizzazione, riduce le concentrazioni dell'idrossi-metabolita.

### Popolazioni speciali

Insufficienza renale: Una ridotta funzionalità renale comporta un aumento dei livelli plasmatici della claritromicina e del metabolita attivo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di 4 settimane condotti sugli animali è stata riscontrata una relazione tra la tossicità di claritromicina e la dose e la durata del trattamento. In tutte le specie i primi segni di tossicità sono stati osservati nel fegato. Nel fegato di cani e scimmie sono state riscontrate lesioni entro 14 giorni. I livelli sistemici di esposizione correlati a questa tossicità non sono noti nel dettaglio, tuttavia le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente più alte rispetto a quelle terapeutiche raccomandate per l'uomo. Sono state osservate malformazioni cardiovascolari in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

In studi *in vitro* ed *in vivo* con la claritromicina non sono stati riscontrati effetti mutageni. Studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che la somministrazione di claritromicina a dosi 2 volte maggiori rispetto alla dose clinica nel coniglio (per via endovenosa) e 10 volte maggiori rispetto alla dose clinica nella scimmia (per os) ha comportato un aumento nell'incidenza di aborti spontanei. Queste dosi erano correlate alla tossicità materna. Nel topo si è verificata palatoschisi con incidenza variabile (3-30%) dopo somministrazione di dosi 70 volte maggiori rispetto alla dose clinica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Granuli rivestiti:

Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Acido alginico  
Acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1) dispersione 30%  
Macrogol 1500  
Talco  
Carbomero

*Altri componenti:*

Saccarosio  
Aspartame (E951)  
Gomma xantana  
Silice colloidale anidra  
Citrato monosodico  
Sodio benzoato (E 211)  
Titanio diossido (E171)  
Cloruro di sodio  
Aroma tutti frutti  
Aroma menta piperita

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Sospensione pronta per l'uso: 14 giorni.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.  
Tenere il flacone ermeticamente chiuso.

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

Confezione: Flacone in HDPE con tappo in PP con chiusura di sicurezza a prova di bambino e chiusura ermetica con sigillo ad induzione  
Dimensioni della confezione: 50, 60, 70, 100, 140 ml.

La confezione include una siringa per uso orale con scala 10 ml in gradazioni da 0.25 ml su di un lato della scala e marcata a 2,5/5/7,5/10 ml con la corrispondente gamma di peso corporeo in Kg sull'altro lato della scala e/o un cucchiaino dosatore per dosi di 2.5 ml e 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

### *Preparazione per l'uso:*

Il flacone deve essere colpito leggermente finché tutti i granuli si muovono liberamente. Per la preparazione della sospensione pronta per l'uso bisogna aggiungere acqua fino al segno apposito sul flacone (se applicabile) oppure versare acqua al volume menzionato in due momenti successivi. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza. Dopo che il prodotto è stata ricostituito con acqua esso si presenta in forma di una sospensione di color crema.

### *Preparazione della sospensione pronta per l'uso in assenza di segno:*

Flacone da 50 ml: Aggiungere 28 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 50 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 60 ml: Aggiungere 34 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 60 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 70 ml: Aggiungere 40 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 70 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 100 ml: Aggiungere 55 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 100 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 140 ml: Aggiungere 77 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 140 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

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

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 20124 - MILANO

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|   |                    |
|---|--------------------|
| KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale, 50 ml  | AIC n. 037407018/M |
| KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale, 60 ml  | AIC n. 037407020/M |
| KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale, 70 ml  | AIC n. 037407032/M |
| KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale, 100 ml | AIC n. 037407044/M |
| KAMSIN 25 mg/ml Granulato per sospensione orale, 140 ml | AIC n. 037407057/M |

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

31 Dicembre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2007

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione orale ricostituita contiene 50 mg di claritromicina.  
5 ml di sospensione orale ricostituita contengono 250 mg di claritromicina.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.  
Granuli di colore da bianco a crema.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tonsillite streptococcica, otite media, infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata in pazienti ipersensibili alla penicillina o nei casi in cui l'impiego della penicillina non è opportuno per altre ragioni. Si tengano in considerazione i dati disponibili circa la resistenza epidemiologica agli antibiotici macrolidi.

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo degli antibiotici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### In generale

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

La dose abituale nei bambini dai **6 mesi in poi è di 7,5 mg/Kg due volte al giorno.**

##### Raccomandazioni posologiche

| Peso     | Età       | Dosaggio    |
|----------|-----------|-------------|
| 12-19 kg | 2-4 anni  | 2,5 ml x 2  |
| 20-29 kg | 4-8 anni. | 3,75 ml x 2 |
| 30-40 kg | 8-12 anni | 5 ml x 2    |

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

Non viene solitamente richiesto alcun adattamento posologico tranne che nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Se è necessario un aggiustamento, il dosaggio giornaliero totale standard deve essere ridotto della metà. In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni.

##### Durata della terapia

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

- La durata usuale del trattamento è 6 - 14 giorni.
- La terapia deve essere proseguita per almeno due giorni dopo la scomparsa dei sintomi.
- Nelle infezioni causate da *Streptococcus pyogenes* la terapia deve proseguire per almeno 10 giorni per prevenire l'insorgenza di complicazioni come la febbre reumatica e la glomerulonefrite.

##### Modo di somministrazione

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

### Preparazione per l'uso

Prima della somministrazione i granuli devono essere ricostituiti con acqua: vedere paragrafo 6.6. La somministrazione dopo la ricostituzione avviene tramite una siringa per uso orale o un cucchiaino dosatore.

### **4.3 Controindicazioni**

- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipersensibilità a claritromicina, ad altri macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Non si devono somministrare derivati ergolinici contemporaneamente alla claritromicina.
- È controindicata la somministrazione contemporanea di claritromicina ed uno qualsiasi dei seguenti principi attivi: cisapride, pimozide e terfenadina. Sono stati riportati livelli elevati di cisapride, pimozide e terfenadina in pazienti che assumevano uno di questi principi attivi e claritromicina contemporaneamente. Tale associazione può produrre un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e Torsade de Pointes. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione contemporanea di astemizolo ed altri macrolidi (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti affetti da ipopotassiemia (prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere usata contemporaneamente a simvastatina o atorvastatina. Si interrompa la somministrazione di questi farmaci durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.5).

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

- La claritromicina viene escretata essenzialmente per via epatica. La claritromicina va pertanto somministrata con prudenza a pazienti con alterazioni della funzione epatica.
- In caso di compromessa funzionalità renale, la posologia della claritromicina si deve ridurre in base al grado di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani, si deve prendere in considerazione la possibilità di insufficienza renale.
- I pazienti che sono ipersensibili agli altri macrolidi, alla clindamicina ed alla lincomicina possono essere ipersensibili anche alla claritromicina. Si raccomanda pertanto prudenza nel prescrivere claritromicina a questi pazienti.
- È stata segnalata la comparsa di colite pseudomembranosa con l'uso di antibiotici ad ampio spettro. È pertanto importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo una terapia con claritromicina. Si deve sospendere la somministrazione di claritromicina ed istituire una terapia adeguata. Gli antiperistaltici sono controindicati.
- *L'uso prolungato o ripetuto di claritromicina può portare a superinfezioni con batteri non sensibili a questa sostanza.* Se si dovesse verificare una superinfezione, si deve sospendere la somministrazione di claritromicina.
- A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, la claritromicina si deve utilizzare con prudenza nei pazienti con vasculopatia coronarica, episodi pregressi di aritmie ventricolari, grave insufficienza cardiaca, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non compensate, bradicardia (<50 bpm), o durante somministrazione concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. La claritromicina non si deve somministrare a pazienti con un prolungamento dell'intervallo QT acquisito documentato o congenito (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione di claritromicina deve avvenire con prudenza quando prescritta per l'uso in pazienti già in trattamento con un induttore del CYP3A4 a causa della possibile formazione di livelli subterapeutici di claritromicina (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina è un inibitore del CYP3A4 e l'uso concomitante con altri farmaci metabolizzati in larga misura da questo enzima dovrebbe essere limitato a situazioni in cui essa è chiaramente indicata (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori della HMG-CoA-riduttasi, il che comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).
- Come noto per altri macrolidi, la claritromicina può esacerbare o aggravare una miastenia gravis e deve pertanto essere impiegata con prudenza in pazienti affetti da questa malattia.
- Questa specialità medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, il quale è dannoso per pazienti affetti da fenilchetonuria.
- I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

- Questo farmaco contiene 2,51 g di saccarosio ogni 5 ml. Questo deve essere considerato in pazienti con diabete mellito.

#### 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### L'effetto di Claritromicina granulato per sospensione orale sugli altri farmaci

La claritromicina è un inibitore dell'enzima metabolizzante CYP3A4 e della glicoproteina P. E' difficile prevedere il grado di inibizione con differenti substrati di CYP3A4. Non si utilizzi pertanto claritromicina durante il trattamento con altri substrati del CYP3A4, a meno che non sia possibile monitorare attentamente i livelli plasmatici, l'effetto terapeutico o gli effetti collaterali del substrato di CYP3A4. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio dei substrati del CYP3A4 se somministrati contemporaneamente a claritromicina. In alternativa si potrebbe interrompere il trattamento con questi prodotti durante la somministrazione di claritromicina.

##### Farmaci con potenziale prolungamento dell'intervallo QT

E' stato riportato che la claritromicina inibisce il metabolismo di cisapride e terfenadina, aumentando di 2-3 volte i livelli plasmatici della terfenadina. Tale associazione può produrre un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsade de pointes. Sintomi simili sono stati descritti per pazienti trattati con pimozide quando somministrato in associazione con claritromicina. La somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina, cisapride o pimozide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di Torsade de Pointes in pazienti a cui è stata somministrata claritromicina contemporaneamente a chinidina o disopiramide. Queste associazioni devono pertanto essere evitate oppure è necessario monitorare con attenzione i livelli plasmatici di chinidina o disopiramide per consentire un aggiustamento del dosaggio.

Nel caso di somministrazione di claritromicina a pazienti che assumono altri farmaci che potenzialmente prolungano l'intervallo QT occorre prestare cautela (vedere paragrafo 4.4).

##### Inibitori della HMG-CoA-reduttasi

La claritromicina inibisce il metabolismo di alcuni inibitori della HMG-CoA-reduttasi, il che comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci. E' stata raramente segnalata la comparsa di rhabdmiolisi associata ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche a seguito della somministrazione concomitante di claritromicina e simvastatina. La claritromicina può produrre un'interazione simile con atorvastatina e in minor misura con cerivastatina.

La claritromicina non deve essere usata contemporaneamente a simvastatina e atorvastatina. Si interrompa la somministrazione di questi farmaci durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.3). Quando la somministrazione di claritromicina è indicata in pazienti già in trattamento con cerivastatina, gli stessi devono essere monitorati per l'individuazione di segni e sintomi di miopatia.

##### Vasocostrittori dell'ergot (p.e. diidroergotamina, ergotamina)

Sono stati riportati casi di ergotismo dovuti all'aumento dei livelli plasmatici degli alcaloidi dell'ergot in seguito alla somministrazione concomitante di questi prodotti con i macrolidi. Questa associazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Benzodiazepine

La somministrazione concomitante di midazolam con claritromicina in compresse (250 mg due volte al giorno) ha comportato un aumento dell'AUC (area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo) del midazolam pari a 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa 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 adattamento del dosaggio. Le stesse precauzioni devono applicarsi alle altre benzodiazepine metabolizzate tramite CYP3A4, soprattutto al triazolam, ma anche all'alprazolam. Per quanto riguarda le benzodiazepine non metabolizzate tramite CYP3A4 (tamazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che vi sia interazione con la claritromicina.

##### Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

L'uso concomitante di claritromicina somministrata per via orale e ciclosporina o tacrolimus ha comportato un incremento superiore al doppio della  $C_{min}$  (minima concentrazione plasmatica) sia della ciclosporina che del tacrolimus. Si attendono effetti simili anche con il sirolimus. Quando si inizia un trattamento con claritromicina in pazienti che stanno già assumendo uno di questi immunosoppressori, è necessario monitorare con attenzione i livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus ed eventualmente diminuirne il dosaggio. Alla sospensione della claritromicina in questi pazienti è nuovamente necessario

monitorare attentamente i livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus per procedere con l'aggiustamento posologico.

#### Digossina

È possibile un aumento della concentrazione di digossina se somministrata contemporaneamente alla claritromicina. Si devono pertanto tenere sotto controllo i livelli plasmatici di digossina all'inizio o alla fine della co-somministrazione di claritromicina, dato che potrebbe rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Teofillina

La somministrazione di claritromicina a pazienti che stanno assumendo teofillina è stata associata ad un aumento dei livelli sierici di teofillina e ad una potenziale tossicità da teofillina.

#### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) può portare ad una diminuzione dei livelli di zidovudina in stato stazionario. Questo si può in gran parte evitare sfasando le dosi di claritromicina e zidovudina di 1-2 ore. Nessuna reazione di questo tipo è stata segnalata nei bambini.

#### L'effetto di altri farmaci su Claritromicina granulato per sospensione orale

La claritromicina viene metabolizzata dall'enzima CYP3A4. Per questa ragione è possibile che potenti inibitori di questo enzima inibiscano il metabolismo della claritromicina causando un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche.

Anche se le concentrazioni plasmatiche di claritromicina e omeprazolo possono aumentare in caso di contemporanea somministrazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose. La somministrazione concomitante di claritromicina e antiacidi o ranitidina potrebbe comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di claritromicina. Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio.

Il ritonavir (200 mg tre volte al giorno) ha dimostrato di inibire il metabolismo della claritromicina (500 mg due volte al giorno), le cui  $C_{max}$  (massima concentrazione plasmatica),  $C_{min}$  e AUC sono aumentate rispettivamente del 31, 182 e 77%, quando somministrata contemporaneamente al ritonavir. La formazione del 14-idrossi-metabolita attivo è stata quasi completamente inibita. In pazienti con funzionalità renale normale, non dovrebbero essere necessarie riduzioni del dosaggio; la dose giornaliera di claritromicina non deve comunque superare 1 g. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale si consideri una riduzione del dosaggio. Nei pazienti con una clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min sarebbe opportuno ridurre la dose di claritromicina del 50%. Una riduzione del 75% sarebbe invece da prevedere in pazienti con una clearance della creatinina < 30 ml/min.

I farmaci induttori del CYP3A4 (p.e. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni/iperico) possono indurre il metabolismo della claritromicina, con conseguenti livelli subterapeutici di claritromicina e perdita di efficacia. Quando la claritromicina è specificatamente indicata, potrebbe essere necessario aumentare il suo dosaggio e monitorarne l'efficacia e la sicurezza molto attentamente. Potrebbe inoltre essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4 poiché potrebbero essere aumentati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A4 (leggere anche il corrispondente foglietto illustrativo 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.

A seguito di concomitante somministrazione di claritromicina e dell'induttore del CYP3A4 efavirenz, è stata riscontrata una riduzione del 39% nell'AUC di claritromicina e l'aumento del 34% nell' AUC del 14-idrossi-metabolita attivo.

## **4.6 Gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di claritromicina durante il primo trimestre in più di 200 gravidanze non mostrano chiara evidenza di effetti teratogeni o di effetti indesiderati sulla salute del neonato. Dati relativi ad un numero limitato di gravidanze esposte al farmaco durante il primo trimestre indicano un possibile aumento del rischio di aborto. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Dati derivanti da studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo non è noto. La claritromicina dovrebbe essere somministrata a donne in gravidanza solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Allattamento

La claritromicina ed il suo metabolita attivo vengono escreti nel latte materno. E' pertanto possibile l'insorgenza di diarrea ed infezioni micotiche delle mucose nel bambino allattato al seno, che potrebbe rendere necessaria la sospensione dell'allattamento. Si tenga presente la possibilità che si sviluppi sensibilizzazione. I benefici del trattamento per la madre devono essere valutati in relazione ai rischi potenziali per il bambino.

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

Non sono disponibili dati circa l'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare e di operare su macchinari. Quando si svolgono queste attività si tenga presente la possibilità che insorgano effetti collaterali come capogiri, vertigini, confusione e disorientamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati negli adulti in trattamento con claritromicina granulato per sospensione orale sono stati: diarrea (3%), nausea (3%), alterazioni del gusto (3%), dispepsia (2%), dolore/disturbi addominali (2%) e cefalea (2%).

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:  
Molto comuni (>1/10); Comuni (>1/100, <1/10); Non comuni (>1/1000, < 1/100); Rari (>1/10000, <1/1000); Molto rari (< 1/10000), inclusi casi isolati.

#### Esami diagnostici

Comuni: incremento dell'azoto ureico ematico.

Non comuni: prolungamento del tempo di protrombina, aumento della creatinina sierica, alterazioni dei test di funzionalità epatica (aumentati livelli delle transaminasi).

Molto rari: ipoglicemia è stata osservata specialmente in pazienti trattati con medicinali antidiabetici ed insulina.

#### Patologie cardiache

Molto rari: prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e Torsade de Pointes.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: leucopenia.

Molto rari: trombocitopenia.

#### Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, alterazioni dell'olfatto.

Molto rari: capogiri, vertigini, parestesie, convulsioni.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: tinnito.

Molto rari: perdita reversibile dell'udito.

#### Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, dispepsia, stomatite, glossite, scolorimento reversibile di denti e lingua e perversione del gusto, cioè gusto metallico o amaro.

Molto rari: pancreatite. Molto raramente con claritromicina è stata riportata colite pseudomembranosa con gravità variabile da moderata a rischio per la vita.

#### Patologie renali e urinarie

Molto rari: nefrite interstiziale, insufficienza renale.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Non comuni: artralgia, mialgia.

#### Infezioni ed infestazioni

Comuni: moniliasi orale.

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può causare sviluppo di organismi non sensibili.

#### Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni allergiche che variano dall'orticaria e da lievi eruzioni cutanee fino all'anafilassi.

#### Patologie epatobiliari

Non comuni: disfunzioni epatiche che sono solitamente transitorie e reversibili, epatite e colestasi con o senza ittero.

Molto rari: è stata riportata insufficienza epatica fatale particolarmente in pazienti con pre-esistenti disturbi epatici o che assumevano altri medicinali epatotossici.

#### Disturbi psichiatrici

Molto rari: ansia, insonnia, allucinazioni, psicosi, disorientamento, depersonalizzazione, incubi e confusione.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi di intossicazione:*

Alcune segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantitativi di claritromicina può causare sintomi gastrointestinali. La sintomatologia del sovradosaggio può grosso modo coincidere con il profilo degli effetti collaterali. Un paziente affetto da disturbo bipolare, dopo avere assunto 8 grammi di claritromicina, ha mostrato un'alterazione dello stato mentale, comportamento paranoide, ipokaliemia ed ipossiemia.

#### *Trattamento dell'intossicazione:*

Non esiste uno specifico antidoto in caso di sovradosaggio. I livelli sierici della claritromicina non si possono ridurre tramite emodialisi, né dialisi peritoneale.

Le reazioni avverse che accompagnano un sovradosaggio si devono trattare con una lavanda gastrica e misure di sostegno. Molto raramente sono state osservate gravi reazioni allergiche acute, p.e. shock anafilattico. Ai primi segni di reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere la terapia a base di claritromicina ed instaurare immediatamente le opportune misure.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Macrolidi

Codice ATC J01FA09.

#### Meccanismo d'azione:

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica legandosi alle subunità ribosomiali 50s dei batteri sensibili ed inibendo in tal modo la sintesi proteica. E' estremamente potente contro un'ampia varietà di organismi sia Gram-positivi che Gram-negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Le concentrazioni inibitorie minime (MIC) della claritromicina sono generalmente due volte più basse delle MIC dell'eritromicina.

Anche il 14-idrossi-metabolita della claritromicina esplica un'attività antimicrobica. Le MIC di questo metabolita sono uguali o due volte più alte di quelle del composto progenitore, tranne che nei confronti dell'*H. influenzae* contro il quale il 14-idrossi-metabolita è due volte più attivo del composto progenitore.

#### **Breakpoints:**

In base al NCCLS (Comitato Nazionale US sugli Standard Clinici di Laboratorio) nel gennaio 2004 sono stati definiti per la claritromicina i seguenti breakpoints:

NCCLS: *Staphylococcus* 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 dal *S. pneumoniae*: S ≤ 0.25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml  
*Helicobacter pylori*: S ≤ 0.25 µg/ml, R ≥ 1 µg/ml

SRGA (Gruppo di riferimento svedese per gli antibiotici): Altri rilevanti microrganismi (p.e. *Moraxella*, *Enterococci*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* e *Mycobacterium*): S ≤ 0.5 µg/ml, R ≥ 8.0 µg/ml

#### **Sensibilità**

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Queste informazioni offrono solo una guida appropriata circa le probabilità che i microrganismi siano o meno sensibili alla claritromicina. Quando possibile, sono state date fra parentesi informazioni sul range europeo della resistenza acquisita per il singolo microrganismo.

| Specie  | Frequenza dei range di resistenza in Europa (se > 10%)<br>(valori estremi) |
|---|--|
| <b><u>Specie comunemente sensibili</u></b>                                      |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>   |  |
| Gruppo C, F, G Streptococchi<br><i>Corynebacterium diphtheriae</i>              |  |
| <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 la resistenza acquisita può costituire un problema</u></b> |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>   |  |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>sensibile alla meticillina                      | (18,1%)  |
| Gruppo A, B Streptococchi (beta-emolitici)                                      | (21,4%)  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>+</sup>                                    | (37,8%)  |
| <b>Aerobi Gram-negativi</b>   |  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   |  |
| <b><u>Organismi intrinsecamente resistenti</u></b>                              |  |
| <b>Aerobi Gram-positivi</b>   |  |
| <i>Enterococcus spp.</i>  |  |
| <i>Staphylococcus aureus</i><br>(Resistente all'eritromicina o MRSA)            |  |

+ commenti relativi alla resistenza vedi sotto

#### Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* e dello *Streptococcus spp.* nei confronti della claritromicina possono venire previste attraverso il test dell'eritromicina.

I meccanismi di acquisizione della resistenza nei macrolidi sono i seguenti: emissione del farmaco attraverso un meccanismo di pompaggio attivo, produzione inducibile o costitutiva di un enzima metilasi che modifica il bersaglio ribosomiale, idrolisi dei macrolidi mediante esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Può pertanto avere luogo una resistenza incrociata fra la claritromicina ed altri macrolidi e la clindamicina e la lincomicina. Lo *staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) ed i

pneumococchi resistenti alla penicillina sono resistenti a tutti gli antibiotici Beta-lattamici ed ai macrolidi come la claritromicina attualmente in commercio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

La claritromicina è sottoposta ad un significativo metabolismo di primo passaggio. La sua biodisponibilità assoluta è circa 55% e non viene influenzata dalla concomitante assunzione di cibo. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto circa 2 ore dopo la somministrazione. Le cinetiche di eliminazione sono dose-dipendenti (non lineari). Al dosaggio di 7,5 mg/kg/peso corporeo somministrato al mattino ed alla sera, il picco delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dopo 5 giorni di trattamento è pari a circa 4,6 mg/l. Il legame alle proteine è del 70%.

### Distribuzione:

La claritromicina è altamente lipofila ed il suo volume di distribuzione è 200-400 l. La claritromicina penetra facilmente nel tessuto tonsillare e nelle secrezioni dell'orecchio medio, dove sono state riscontrate concentrazioni due volte maggiori rispetto al plasma.

### Biotrasformazione ed eliminazione:

La claritromicina viene metabolizzata nel fegato per idrossilazione e demetilazione. L'emivita del 14-idrossi metabolita attivo (che esplica circa 75 % dell'attività della claritromicina) è circa 5 ore ed il picco di concentrazione plasmatica 0.6 mg/l. Circa il 20% della dose viene escreta per via renale come farmaco immodificato; la proporzione aumenta con la dose. L'idrossi-metabolita viene metabolizzato ed escreto nelle feci. La clearance plasmatica è calcolata in circa 700 ml/min e quella renale è pari a circa 170 ml/min. In caso di insufficienza renale i livelli plasmatici della claritromicina sono elevati. Una grave insufficienza epatica, per la conseguente ridotta capacità di metabolizzazione, riduce le concentrazioni dell'idrossi-metabolita.

### Popolazioni speciali

Insufficienza renale: Una ridotta funzionalità renale comporta un aumento dei livelli plasmatici della claritromicina e del metabolita attivo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di 4 settimane condotti sugli animali è stata riscontrata una relazione tra la tossicità di claritromicina e la dose e la durata del trattamento. In tutte le specie i primi segni di tossicità sono stati osservati nel fegato. Nel fegato di cani e scimmie sono state riscontrate lesioni entro 14 giorni. I livelli sistemici di esposizione correlati a questa tossicità non sono noti nel dettaglio, tuttavia le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente più alte rispetto a quelle terapeutiche raccomandate per l'uomo. Sono state osservate malformazioni cardiovascolari in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

In studi *in vitro* ed *in vivo* con la claritromicina non sono stati riscontrati effetti mutageni. Studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato che la somministrazione di claritromicina a dosi 2 volte maggiori rispetto alla dose clinica nel coniglio (per via endovenosa) e 10 volte maggiori rispetto alla dose clinica nella scimmia (per os) ha comportato un aumento nell'incidenza di aborti spontanei. Queste dosi erano correlate alla tossicità materna. Nel topo si è verificata palatoschisi con incidenza variabile (3-30%) dopo somministrazione di dosi 70 volte maggiori rispetto alla dose clinica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Granuli rivestiti:

Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Acido alginico  
Acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1) dispersione 30%  
Macrogol 1500  
Talco  
Carbomero

*Altri componenti:*

Saccarosio  
Aspartame (E951)  
Gomma xantana  
Silice colloidale anidra  
Citrato monosodico  
Sodio benzoato (E 211)  
Titanio diossido (E171)  
Cloruro di sodio  
Aroma tutti frutti  
Aroma menta piperita

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Sospensione pronta per l'uso: 14 giorni.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non refrigerare o congelare.  
Tenere il flacone ermeticamente chiuso.

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

Confezione: Flacone in HDPE con tappo in PP con chiusura di sicurezza a prova di bambino e chiusura ermetica con sigillo ad induzione  
Dimensioni della confezione: 50, 60, 70, 100, 140 ml.

La confezione include una siringa per uso orale con scala 5 ml in gradazioni da 0.25 ml su di un lato della scala e marcata a 2,5/3,75/5 ml con la corrispondente gamma di peso corporeo in Kg sull'altro lato della scala e/o un cucchiaino dosatore per dosi di 2.5 ml e 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Istruzioni d'impiego e la manipolazione**

*Preparazione per l'uso:*

Il flacone deve essere colpito leggermente finché tutti i granuli si muovono liberamente. Per la preparazione della sospensione pronta per l'uso bisogna aggiungere acqua fino al segno apposito sul flacone (se applicabile) oppure versare acqua al volume menzionato in due momenti successivi. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza. Dopo che il prodotto è stato ricostituito con acqua esso si presenta in forma di una sospensione di color crema.

*Preparazione della sospensione pronta per l'uso in assenza di segno:*

Flacone da 50 ml: Aggiungere 28 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 50 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 60 ml: Aggiungere 34 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 60 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 70 ml: Aggiungere 40 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 70 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 100 ml: Aggiungere 55 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 100 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

Flacone da 140 ml: Aggiungere 77 ml di acqua purificata ai granuli nel flacone in due volte per ottenere una sospensione ricostituita da 140 ml. Dopo ogni aggiunta d'acqua la sospensione deve essere agitata con forza.

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

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 20124 - MILANO

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|   |                    |
|---|--------------------|
| KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale, 50 ml  | AIC n. 037407069/M |
| KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale, 60 ml  | AIC n. 037407071/M |
| KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale, 70 ml  | AIC n. 037407083/M |
| KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale, 100 ml | AIC n. 037407095/M |
| KAMSIN 50 mg/ml Granulato per sospensione orale, 140 ml | AIC n. 037407107/M |

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

31 Dicembre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2007

Agenzia Italiana del Farmaco