

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLARITROMICINA EUROGENERICI 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Claritromicina citrato

Ogni compressa rivestita con film contiene 638,8 mg di claritromicina citrato, equivalente a 500 mg di claritromicina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 293,2 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film a rilascio prolungato.

Compressa rivestita con film a rilascio prolungato di color giallo, oblunga e biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

CLARITROMICINA EUROGENERICI è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina in adulti e bambini da 12 anni in su (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- esacerbazioni acute di bronchite cronica
- polmonite acquisita in comunità di gravità da lieve a moderata
- sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- faringite batterica
- infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Adulti e adolescenti (da 12 anni in su)**

La dose usualmente raccomandata di CLARITROMICINA EUROGENERICI nell'adulto è di una compressa a rilascio prolungato da 500 mg al giorno.

Nei casi di infezioni più gravi il dosaggio può essere aumentato fino a due compresse a rilascio prolungato da 500 mg da assumersi in un'unica somministrazione.

##### **Anziani**

Come per gli adulti. (In caso di compromissione della funzione renale si rimanda al paragrafo 4.3 sotto).

##### **Bambini inferiori a 12 anni**

L'uso di CLARITROMICINA EUROGENERICI nella formulazione in compresse non è raccomandata nei bambini inferiori a 12 anni di età o con peso inferiore a 30 kg.

Sono stati condotti studi clinici in cui bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni di età hanno ricevuto claritromicina in forma di sospensione pediatrica. Quindi, per i bambini di età inferiore a 12 anni bisogna usare claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale). 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.

Nel caso di bambini con peso superiore a 30 kg si somministri la dose prevista per adulti e adolescenti.

##### **Danno renale**

Nei pazienti con insufficienza 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. Poiché la compressa non può essere divisa, la dose da 500 mg al giorno non può essere ridotta, CLARITROMICINA EUROGENERICI 500 mg compresse rivestite con film non può essere usata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### **Danno epatico**

L'uso di CLARITROMICINA EUROGENERICI non è raccomandato in pazienti con grave compromissione della funzione epatica.

#### **Modo di somministrazione**

- Le compresse devono essere ingerite intere.
- Le compresse deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora.
- Le compresse devono essere assunte con del cibo

#### **Durata del trattamento**

La durata del trattamento con claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere determinata in ogni caso da un medico.

- La durata abituale del trattamento va dai 6 ai 14 giorni.
- Il trattamento deve continuare per almeno 2 giorni dalla scomparsa dei sintomi.
- Nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes* (streptococco  $\beta$ -emolitico gruppo A), la durata del trattamento deve essere di almeno 10 giorni.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Poiché non è possibile somministrare una dose inferiore a 500 mg/die, CLARITROMICINA EUROGENERICI compresse a rilascio prolungato è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. Tutte le altre formulazioni possono essere usate in questa popolazione di pazienti.

La somministrazione concomitante di claritromicina e uno qualsiasi dei seguenti farmaci è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozide, terfenadina. Ciò può comportare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache che includono tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.

La somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata poiché può causare tossicità da ergotamina (vedere paragrafo 4.5).

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

Claritromicina non deve essere usata contemporaneamente a inibitori della 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 ipopotassiemicici (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

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

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

Il medico non deve prescrivere claritromicina a donne in gravidanza, senza valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio, in particolare durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Si richiede cautela in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina viene escreta principalmente attraverso il fegato. L'antibiotico deve quindi essere somministrato con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa.

La claritromicina deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere anche paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). È possibile che alcuni pazienti soffrissero di una malattia epatica sottostante o che abbiano assunto altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico alla comparsa di segni e sintomi di patologia epatica, quali anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolori addominali.

Sono state riportate coliti pseudomembranose in associazione praticamente con tutti gli antibiotici, inclusi i macrolidi, la cui gravità può variare da lieve a pericolosa per la vita. Diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) è stata riportata con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusa la claritromicina, e può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, con possibile conseguente crescita eccessiva di *C. difficile*. La CDAD va considerata in tutti i pazienti che sviluppano diarrea dopo la terapia con un antibiotico. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibatterici. Si deve pertanto considerare l'interruzione della terapia a base di claritromicina, indipendentemente dall'indicazione. Devono essere eseguite analisi microbiologiche e iniziato un trattamento adeguato. Si eviti la somministrazione di farmaci che inibiscono la peristalsi.

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei casi segnalati si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia cautela durante la somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con aminoglicosidi. Durante e dopo il trattamento è opportuno mantenere monitorate la funzione uditiva e vestibolare.

##### Eventi cardiovascolari

Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati rivelando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmie ventricolari (comprese le 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 o 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: in considerazione della resistenza emergente dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante che vengano eseguiti dei test di sensibilità quando si prescrive la claritromicina nel trattamento della polmonite acquisita in comunità. Nel trattamento della polmonite acquisita in ospedale, claritromicina deve essere utilizzata in combinazione con terapia antibiotica appropriata supplementare.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata: queste infezioni sono per lo più causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, i quali possono essere resistenti ai macrolidi. È pertanto importante che vengano eseguiti dei test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possono essere utilizzati (ad esempio a causa di un'allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Al momento si ritiene che i macrolidi siano efficaci nel trattamento solo di alcune infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, e erisipela e in situazioni in cui il trattamento con penicillina non può essere iniziato.

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 somministrata con cautela nei pazienti che già assumono induttori del CYP3A4 (vedere il 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 in pazienti che assumono claritromicina e statine. I pazienti devono essere seguiti 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 più bassa registrata di statine. Si può prendere in considerazione l'impiego di statine che non dipendano dal metabolismo di CYP3A (per es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Antidiabetici orali/insulina: l'uso concomitante di claritromicina e antidiabetici orali (come sulfaniluree) o insulina può determinare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: sussiste il rischio di emorragia grave e significativi innalzamenti dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente a warfarin (vedere paragrafo 4.5). Il tempo di protrombina e l'INR devono essere frequentemente monitorati in corso di trattamento concomitante con claritromicina e anticoagulanti orali.

La scelta di claritromicina per il trattamento di un singolo paziente deve tenere conto dell'adeguatezza di utilizzare un agente antibatterico macrolide sulla base di una diagnosi adeguata per accertare l'eziologia batterica dell'infezione nelle indicazioni approvate e la prevalenza della resistenza alla claritromicina o ad altri macrolidi.

In aree con una elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del modello di suscettibilità alla claritromicina e ad altri antibiotici.

La claritromicina deve essere usata per il trattamento della faringite documentata sostenuta da streptococco beta-emolitico di gruppo A quando il trattamento con beta-lattamici non è possibile.

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.

È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina e altri macrolidi, lincomicina e clindamicina.

Ogni compressa contiene 293,2 mg di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

**L'uso dei seguenti farmaci è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica:**

##### Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a prolungato intervallo QT, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3).

In letteratura è riportato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentandone i livelli che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali prolungato intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha comportato un incremento di 2-3 volte nei livelli sierici del metabolita acido della terfenadina e il prolungamento dell'intervallo QT, senza comunque determinare alcun effetto di rilevanza clinica. Effetti simili sono stati associati alla somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

##### Ergotamina/Diidroergotamina

Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è stata associata con tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale.

È controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina e questi farmaci (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 claritromicina aumenta la concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi in pazienti che hanno assunto claritromicina in concomitanza con questi statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento.

Deve essere usata cautela nel prescrivere claritromicina con le statine. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si consiglia di prescrivere la dose più bassa registrata 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 medicinali su claritromicina**

I farmaci induttori del CYP3A (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, 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 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.

È conosciuto o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino negativamente le concentrazioni di claritromicina circolante; potrebbe essere necessario procedere a un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o potrebbe essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative.

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

I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico previsto potrebbe essere annullato nel corso della somministrazione concomitante di claritromicina e degli 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 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina ( $C_{min}$ ) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina.

#### Ritonavir

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ritonavir 200 mg ogni otto ore e claritromicina 500 mg ogni 12 ore ha portato a una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir, è stato osservato:  $C_{max}$  della claritromicina aumentata del 31%;  $C_{min}$  aumentata del 182% e AUC aumentata del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non dovrebbero essere necessarie riduzioni del dosaggio.

Comunque, in pazienti con insufficienza renale deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina ( $CL_{CR}$ ) va da 30 a 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. In pazienti nei quali la clearance della creatinina ( $CL_{CR}$ ) è minore di 30 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando una formulazione adeguata. Non somministrare contemporaneamente più di 1 g al giorno di claritromicina con ritonavir.

Simili aggiustamenti posologici dovrebbero essere considerati in pazienti con ridotta funzionalità renale quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere la sezione seguente, interazioni farmacocinetiche bidirezionali).

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

#### Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina la quale, come è noto, inibisce il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, potrebbe essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che potrebbero potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza.

La claritromicina dovrebbe essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si dovrebbero prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si dovrebbero attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina.

I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A sono: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (ad es. warfarin, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici

atipici (es. quetiapina), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma l'elenco non è completo. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile tramite altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

#### Antiaritmici

Sono stati riportati casi post-marketing di torsioni di punta in seguito all'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono venire monitorati nel corso della terapia con la claritromicina.

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

#### Ipoglicemizzanti orali/insulina

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

#### Omeprazolo

Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 mg ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 mg al giorno). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di omeprazolo sono risultate aumentate (la  $C_{max}$ , l' $AUC_{0-24}$ , ed il  $t_{1/2}$  sono aumentati del 30%, dell'89% e del 34%, rispettivamente) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5,2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafil, e vardenafil

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A e il CYP3A potrebbe essere inibito dalla claritromicina somministrata in concomitanza. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi.

Dovrebbe pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina.

#### Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli circolanti di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. È opportuno considerare una riduzione del dosaggio.

#### Tolterodina

La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A.

In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come potrebbe essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato.

#### Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l' $AUC$  del midazolam è aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa e di 7 volte in seguito alla somministrazione di questo farmaco per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina dovrebbe essere evitata. Nel caso in cui la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina sia necessaria, il paziente dovrà essere sottoposto a un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento del dosaggio.

Le stesse precauzioni dovrebbero essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò potrebbe determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale.

### **Altre interazioni farmacologiche**

#### 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 del CYP3A che dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina e altri macrolidi inibiscono il CYP3A e la Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione del CYP3A e/o del Pgp da parte della claritromicina può portare ad aumentata esposizione alla colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Digossina

Si pensa che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina è in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina potrebbe determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni sieriche di digossina dovrebbero essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

#### Zidovudina

La concomitante somministrazione di claritromicina per via orale e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Dato che la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, è possibile evitare questa interazione sfalsando le somministrazioni di claritromicina e zidovudina in modo da mantenere 4 ore di intervallo tra ogni somministrazione.

Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici affetti da HIV quando la claritromicina viene assunta nella forma granulata contemporaneamente alla zidovudina o alla dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per infusione endovenosa.

#### Fenitoina e valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o pubblicate relative a interazioni di inibitori del CYP3A, tra cui claritromicina con farmaci che non si ritiene siano metabolizzati dal CYP3A (es. fenitoina e valproato).

Si raccomanda di procedere alla determinazione dei livelli sierici di questi farmaci, quando somministrati in concomitanza con la claritromicina.

Sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici.

### **Interazioni farmacologiche bidirezionali**

#### Atazanavir:

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A. Esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir.

In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non dovrebbero essere necessarie riduzioni del dosaggio.

Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), il dosaggio di claritromicina dovrebbe essere ridotto del 50%.



Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina dovrebbe essere ridotto del 75%, utilizzando un'adeguata formulazione di claritromicina.

Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

#### Calcio-antagonisti

Si consiglia cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio, verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come dei bloccanti dei canali del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e verapamil.

#### Itraconazolo

La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci: La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici della claritromicina.

I pazienti che assumono claritromicina e itraconazolo in concomitanza dovrebbero essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi del potenziamento e del prolungamento degli effetti farmacologici di questi farmaci.

#### Saquinavir

La claritromicina e il saquinavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi 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 determinato valori allo stato stazionario di AUC e  $C_{max}$  che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia.

I valori relativi all'AUC ed alla  $C_{max}$  della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate.

Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati ricorrendo alla formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina.

Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti con saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si dovrebbe procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere 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, non è possibile escludere la possibilità che si verifichino effetti avversi sullo sviluppo embrionofetale. Si sconsiglia pertanto l'impiego durante la gravidanza senza previa valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### **Allattamento al seno**

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

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

Non sono disponibili informazioni relativamente agli effetti della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si tenga presente la possibilità che si verifichino capogiri, vertigini, confusione e disorientamento prima di mettersi alla guida di veicoli o di usare macchinari.

## 4.8. Effetti indesiderati

### a. Sintesi del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati dovuti a claritromicina più frequentemente riportati sia in soggetti adulti che nella popolazione pediatrica includono dolore, diarrea, nausea, vomito e gusto alterato. Queste reazioni sono solitamente moderate in intensità e sono riconducibili al noto profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidi (vedere sezione b del paragrafo 4.8).

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici tra la popolazione di pazienti con o senza pre-esistenti infezioni da micobatteri.

### b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra le reazioni avverse riportate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con claritromicina compresse a rilascio prolungato.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate alla claritromicina vengono visualizzate per classe sistemica organica e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse derivanti dall'esperienza successiva alla commercializzazione; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità, quando è stato possibile valutarla.

#### ***Infezioni e infestazioni***

Non comune: Gastroenterite, candidosi, infezione vaginale  
Non nota: Colite pseudomembranosa, erisipela

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Non comune: Leucopenia  
Non nota: Agranulocitosi, trombocitopenia

#### ***Disturbi del sistema immunitario<sup>5</sup>***

Non comune: Ipersensibilità  
Non nota: Reazione anafilattica, angioedema

#### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

Non comune: Anoressia, riduzione dell'appetito

#### ***Disturbi psichiatrici***

Comune: Insonnia  
Non comune: Ansia, nervosismo  
Non nota: Disturbi psicotici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali, mania

#### ***Patologie del sistema nervoso***

Comune: Disgeusia, mal di testa, alterazione del gusto  
Non comune: Capogiri, tremori, sonnolenza<sup>6</sup>  
Non nota: Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia

#### ***Patologie dell'orecchio e del labirinto***

Non comune: Compromissione dell'udito, tinnito, vertigini  
Non nota: Sordità

#### ***Patologie cardiache***

Non comune: Arresto cardiaco, fibrillazione atriale, prolungamento dell'intervallo QT rilevato tramite tracciato elettrocardiografico<sup>7</sup>, extrasistole, palpitazioni  
Non nota: Torsioni di punta<sup>7</sup>, tachicardia ventricolare<sup>7</sup>, fibrillazione ventricolare

#### ***Patologie vascolari***

Non nota: Emorragia<sup>8</sup>

#### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Non comune: Epistassi

#### ***Patologie gastrointestinali***

Comune: Dolore addominale, diarrea<sup>9</sup>, dispepsia, nausea, vomito

Non comune: Stipsi, secchezza della bocca, eruttazione, flatulenza, stomatite, glossite, malattia da reflusso gastroesofageo, gastrite, proctalgia

Non nota: Pancreatite acuta, decolorazione della lingua, decolorazione dei denti

#### ***Patologie epatobiliari***

Comune: Anormalità nei test di funzione epatica

Non comune: Aumento dell'alanina amino transferasi, aumento dell'aspartato amino transferasi

Non nota: Insufficienza epatica<sup>10</sup>, ittero epatocellulare

#### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Comune: Rash, iperidrosi

Non comune: Prurito, orticaria

Non nota: Sindrome di Stevens-Johnson<sup>5</sup>, necrolisi epidermica tossica<sup>5</sup>, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), acne

#### ***Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo***

Non comune: Mialgia

Non nota: Rabdomiolisi<sup>11</sup>, miopatia

#### ***Patologie renali e urinarie***

Non nota: Insufficienza renale, nefrite interstiziale

#### ***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione***

Non comune: Astenia

#### ***Esami diagnostici***

Non nota: Aumento dell'INR (International Normalised Ratio)<sup>8</sup>, prolungamento del tempo di protrombina<sup>8</sup>, anomala colorazione delle urine

<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 paragrafi 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 riguardo ad un aumento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Ci sono state rare segnalazioni di compresse di claritromicina a rilascio prolungato nelle feci, molte delle quali relative a pazienti con alterazioni gastrointestinali anatomiche (comprese ileostomie o colostomie) o funzionali con tempi di transito gastrointestinale accorciati. In numerose segnalazioni residui di compresse sono stati ritrovati in un contesto di diarrea. Si raccomanda che i pazienti che hanno residui di compresse nelle feci e non abbiano miglioramenti della loro patologia vengano dirottati verso una formulazione di claritromicina diversa (per es. sospensione) o verso un altro antibiotico.

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

#### d. Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi clinici in cui bambini di età compresa tra 6 mesi e 12 anni di età hanno ricevuto claritromicina in forma di sospensione pediatrica. È pertanto opportuno che i bambini con meno di 12 anni ricevano claritromicina in forma di sospensione pediatrica. Non vi sono sufficienti dati per consigliare un regime posologico che preveda l'uso della formulazione di claritromicina per via endovenosa in pazienti con meno di 18 anni.

Ci si attende che la frequenza, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano comparabili a quelle negli adulti.

#### e. Altre popolazioni speciali

##### Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti con AIDS e per altri pazienti immunocompromessi trattati con un'elevata dose di claritromicina per un lungo periodo di tempo per le infezioni micobatteriche, è spesso difficile distinguere i potenziali effetti indesiderati associati all'uso di claritromicina dai segni tipici della malattia da HIV e delle relative condizioni.

In pazienti adulti, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati dai pazienti trattati con dosi giornaliere complessive di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono stati: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, rash cutaneo, flatulenza, mal di testa, costipazione, indebolimento dell'udito, [aumento di SGOT \(Transaminasi glutammico-ossalacetica\)](#) e [SGPT \(transaminasi sierica glutammico piruvica\)](#). Altri effetti indesiderati meno comuni sono dispnea, insonnia e secchezza della bocca. Le incidenze erano comparabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente circa da 3 a 4 volte più frequenti nei pazienti trattati con una dose totale giornaliera di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi, i parametri di laboratorio sono stati valutati attraverso l'analisi di quei valori che risultavano fuori dai non normali livelli (ad es. il limite assoluto più alto e più basso) per il test specifico. Usando questo criterio, circa il 2-3% dei pazienti che ricevono 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno ha avuto un'anormale innalzamento dei livelli di SGOT e SGPT e un'anormale abbassamento di leucociti e piastrine. Una percentuale inferiore di pazienti in questi due gruppi di dosaggio ha anche avuto un'elevata concentrazione di urea nel sangue. Sono state osservate incidenze leggermente più alte dei valori non normali nei pazienti trattati con 4000 mg al giorno per tutti i parametri eccetto che per quanto riguarda i globuli bianchi.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### Sovradosaggio

Le segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può indurre disturbi gastrointestinali. Un paziente con un'anamnesi di disturbo bipolare prese 8 g di claritromicina e si verificarono alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipopotassiemia e ipossiemia.

Le reazioni avverse che accompagnano un sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del prodotto non assorbito e con misure di supporto.

Come con altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non possono essere significativamente ridotti con emodialisi o dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

#### Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: Anti-infettivi, Codice ATC: J01FA09.

#### Meccanismo d'azione

La claritromicina è un antibiotico appartenente al gruppo degli antibiotici macrolidi. Esercita la sua azione antibatterica inibendo la sintesi proteica intracellulare dei batteri sensibili. Si lega selettivamente alla subunità ribosomiale 50S e quindi impedisce la traslocazione degli aminoacidi attivati.

Il 14 (R)-idrossi metabolita della claritromicina, un prodotto del metabolismo del composto originario negli esseri umani, esercita anche attività antimicrobica. Il metabolita è meno attivo del composto originale per la maggior parte degli organismi, incluso *Mycobacterium* spp. eccezione fatta per *Haemophilus influenzae* dove il metabolita è 2 volte più attivo del composto originario. La claritromicina associata al metabolita ha mostrato un effetto additivo o sinergico ceppo-dipendente sia *in vitro* che *in vivo*.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La claritromicina si distribuisce ampiamente nei vari tessuti del corpo e nei fluidi corporei. A causa dell'elevata penetrazione tissutale, le concentrazioni intracellulari sono superiori alle concentrazioni sieriche.

I più importanti parametri farmacodinamici per predire l'attività dei macrolidi non sono stati stabiliti in modo definitivo. Il tempo al di sopra della MIC (T/MIC) può correlare meglio con l'efficacia per la claritromicina, tuttavia, poiché le concentrazioni di claritromicina raggiunte nei tessuti delle vie respiratorie e nei fluidi del rivestimento epiteliale superano quelle presenti nel plasma, utilizzando parametri basati sulle concentrazioni plasmatiche si potrebbe non riuscire a prevedere con precisione la risposta per le infezioni del tratto respiratorio.

Le concentrazioni di claritromicina nelle tonsille e nell'intero tessuto polmonare sono da 2 a 6 volte superiori a quelle osservate in siero. Le concentrazioni tissutali e sieriche osservate negli studi condotti da Abbott con compresse a rilascio immediato sono illustrate di seguito.

#### **Concentrazioni medie di claritromicina [250 mg due volte al giorno]**

Tipo di tessuto	Tessuto	Siero
Tonsille	1.6 µg/g	0.8 µg/g
Polmoni	8.8 µg/g	1.7 µg/g

La farmacocinetica della claritromicina in compresse a rilascio modificato, somministrata oralmente, è stata studiata in pazienti adulti (si rimanda al paragrafo 5.2) e confrontata con la claritromicina 250 mg e 500 mg compresse a rilascio immediato. Quando sono state somministrate eguali dosi totali quotidiane, l'entità dell'assorbimento - area sotto la curva (AUC) è stata equivalente. Si ritiene che AUC equivalenti possano rendere i livelli tissutali equivalenti a quelli osservati con claritromicina compresse a rilascio immediato.

Uno studio con volontari sani ha dimostrato che le concentrazioni di claritromicina nel liquido di rivestimento epiteliale (ELF) dopo somministrazione della formulazione a rilascio prolungato si sono mantenute al di sopra di 1 µg/ml per 24 ore e al di sopra di 10 µg/ml fino a 18 ore. Nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni di claritromicina in ELF erano circa 30 volte superiori a quelle presenti nel plasma, e il rapporto è sembrato essere indipendente dalla formulazione usata e dal tempo di valutazione. Massime concentrazioni tissutali oltre 40 µg/ml sono state osservate con la formulazione a rilascio prolungato, il che dimostra l'ampia diffusione di claritromicina nel tessuto polmonare. Questo livello è ben al di sopra ai livelli di concentrazione minima inibitoria (MIC) di tutti i comuni patogeni respiratori acquisiti in comunità.

La claritromicina si accumula ampiamente nei macrofagi alveolari (AM) a livelli circa 100 - 600 volte superiori a quelli presenti nel plasma e 4 - 18 volte superiori a quelli in ELF nella maggior parte dei soggetti. Sebbene le concentrazioni di 14 (R)-idrossi-claritromicina in AM non siano quantificabili in alcuni soggetti e siano piuttosto variabili, i livelli di AM sono generalmente simili per le compresse a rilascio prolungato e a rilascio immediato. Le concentrazioni in AM erano superiori a quelle nel plasma con minor accumulo di metaboliti rispetto alla claritromicina originaria.

#### **Meccanismo di resistenza**

La resistenza acquisita ai macrolidi in *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *S. aureus* è mediata principalmente dalla presenza di uno dei due meccanismi (cioè *erm* e *mef* o *msr*).

Il legame ribosomiale dell'antimicrobico è impedito tramite metilazione del ribosoma operata da un enzima (*erm*). In alternativa un meccanismo di efflusso (*mef* o *msr*) può impedire che l'antimicrobico raggiunga il proprio obiettivo ribosomiale pompando l'antimicrobico al di fuori della cellula. Non è stato identificato alcun meccanismo di resistenza acquisita in *Moraxella* o *Haemophilus* spp. I meccanismi di resistenza ai macrolidi sono ugualmente efficaci contro macrolidi a 14 e 15 atomi, incluse eritromicina, claritromicina, roxitromicina, e azitromicina. I meccanismi di resistenza alla penicillina e di resistenza ai macrolidi non sono correlati.

È necessario porre attenzione alla resistenza crociata mediata da *erm* tra i macrolidi come claritromicina ed i lincosamidi come lincomicina e clindamicina.

La claritromicina antagonizza gli effetti batterici degli antibiotici beta-lattamici. Anche gli effetti di lincomicina e clindamicina vengono antagonizzati, per lo meno *in vitro*.

## Breakpoints

Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoint per la claritromicina, separando gli organismi sensibili da quelli resistenti.

Gli attuali breakpoint EUCAST sono i seguenti:

Breakpoint EUCAST Macrolidi, lincosamidi, streptogramine - EUCAST, breakpoint clinici espressi in MIC 27-04-2010 (v 1.1)

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

A. breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specifiche specie. Devono essere usati solo per specie non menzionate nella tabella o note. Tuttavia, i dati di farmacodinamica per il calcolo dei breakpoint non specie correlati di macrolidi, lincosamine e streptogramine non sono solidi, e quindi IE.

B. L'eritromicina può essere usata per determinare la suscettibilità dei batteri elencati nei confronti di altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e la roxitromicina).

C. La claritromicina è utilizzata per l'eradicazione di H. pylori (MIC ≤ 0,25 mg/L per gli isolati di tipo selvaggio).

D. La correlazione tra le MIC del macrolide ed il risultato clinico è scarsa per H. influenzae. Quindi i breakpoint per macrolidi ed antibiotici correlati sono stati determinati per definire la categoria wild-type di H. influenzae avente sensibilità intermedia.

La claritromicina è utilizzata per l'eradicazione di H. pylori: minima concentrazione inibente (MIC) <0,25 mg/ml che è stata stabilita come breakpoint suscettibile dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed una informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in particolare quando si trattino infezioni gravi. A seconda delle esigenze, si consiglia di rivolgersi ad esperti quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere incerta l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

### Categoria 1: organismi sensibili

Gram-positivi

Gram-negativi

Altri

Clostridium perfringens

Haemophilus influenzae§

Chlamydia pneumoniae

Peptococcus niger

Legionella pneumophila (TWAR)

Propionibacterium acnes

Moraxella catarrhalis

Streptococcus group F

Pasteurella multocida

Mycobacterium avium

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium kansasii

Mycoplasma pneumoniae

### Categoria 2: organismi per i quali la resistenza acquisita può essere un problema #

Staphylococcus aureus (resistente o sensibile\* alla meticillina) +

Staphylococcus coagulase negativo +

Streptococcus pneumoniae \*+  
Streptococcus pyogenes \*  
Streptococcus gruppo B, C, G  
Streptococcus spp.

### **Categoria 3: Organismi intrinsecamente resistenti**

Enterobacteriaceae  
Pseudomonas aeruginosa

\* specie per cui è stata dimostrata l'efficacia nell'ambito di studi clinici (se sensibili)

§ Breakpoint per macrolidi ed antibiotici correlati sono stati determinati per definire la categoria wild-type di H. influenzae avente sensibilità intermedia.

+ Indica specie per le quali è stato osservato un alto tasso di resistenza (cioè superiore al 50%) in una o più zone / paesi / regioni dell'UE.

# Resistenza  $\geq$  10% in almeno un paese dell'Unione europea

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La farmacocinetica della claritromicina in compresse a rilascio modificato, somministrata oralmente, è stata studiata in pazienti adulti e confrontata con la claritromicina 250 mg e 500 mg compresse a rilascio immediato. Quando sono state somministrate eguali dosi totali quotidiane, l'entità dell'assorbimento è stata equivalente. La biodisponibilità assoluta è circa del 50%.

A seguito di dosaggi multipli, è stato riscontrato un leggero o nessun accumulo imprevisto e la metabolizzazione non è cambiata in nessuna specie. Sulla base dei risultati di assorbimento equivalente sono applicabili *in vitro* e *in vivo* i seguenti dati della formulazione a rilascio modificato.

### Distribuzione

*In vitro*: studi *in vitro* hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% alle concentrazioni di 0,45 - 4,5  $\mu\text{g/ml}$ . Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45  $\mu\text{g/ml}$  suggerisce che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici.

*In vivo*: i risultati degli studi *in vivo* hanno mostrato che le concentrazioni di claritromicina in tutti i tessuti, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo. Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20.

Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500 mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-idrossi claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 e 0,48  $\mu\text{g/ml}$ . Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000 mg/die, i valori delle concentrazioni, allo steady-state, sono stati rispettivamente di 2,4  $\mu\text{g/ml}$  e 0,67  $\mu\text{g/ml}$ .

### Biotrasformazione

La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina. L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore. A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita idrossilato tende ad essere più lunga.

### Eliminazione

Circa 40% della dose di claritromicina viene escreta per via urinaria.

Circa 30% della dose viene escreta per via fecale.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

In studi di dose ripetuta, la tossicità della claritromicina era correlata alla dose e alla durata del trattamento. L'organo bersaglio primario era il fegato in tutte le specie, con lesioni epatiche osservate dopo 14 giorni, nei cani e nelle

scimmie. I livelli plasmatici sistemici associati a questa tossicità non sono noti ma la dose tossica (mg/kg) era più alta della dose raccomandata per il trattamento nell'uomo.

Non sono state rilevate evidenze di potenziale mutageno della claritromicina durante gli studi *in vitro* e *in vivo*.

Studi sulla fertilità e sulla riproduzione nei ratti non hanno mostrato alcun effetto avverso. Studi di teratogenesi nei ratti (Wistar (per via orale) e Sprague-Dawley (per via orale ed endovenosa), conigli Bianca di Nuova Zelanda e scimmie cynomolgus non hanno dimostrato alcuna teratogenesi dovuta a claritromicina. Tuttavia, un ulteriore studio simile con ratti Sprague-Dawley ha indicato una bassa incidenza (6%) di anomalie cardiovascolari, che risultavano essere dovute ad un'espressione spontanea di mutazioni genetiche. Due studi sui topi hanno rilevato un'incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi e nelle scimmie è stata osservata perdita embrionale ma solo a dosi chiaramente tossiche per la madre.

Non sono emersi altri risultati tossicologici considerati rilevanti al livello di dose raccomandata per il trattamento del paziente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Idrossipropilmetilcellulosa (E464)  
Idrossipropilmetilcellulosa ftalato  
Magnesio stearato (E572)  
Talco (E553b)

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa 15cP (HPMC 2910)(E464)  
Lattosio monoidrato  
Giallo di chinolina lacca di alluminio (E104)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol/PEG 4000  
Macrogol/PEG 400  
Talco

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

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

Blister in PVC trasparente/film in PVDC/Alluminio contenente:  
5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 compresse rivestite con film a rilascio prolungato.

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**

AIC n. 041395017 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 5 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395029 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 7 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395031 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 10 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395043 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 14 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395056 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 20 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395068 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 21 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395070 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 28 cpr blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 041395082 500 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato, 30 cpr blister PVC/PVDC/AL

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

21 Aprile 2012

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

Agenzia Italiana del Farmaco