

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Sandoz GmbH 125 mg/5 ml granulato per sospensione orale

Claritromicina Sandoz GmbH 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione 1 ml di sospensione orale contiene 25 mg di claritromicina, 5 ml di sospensione orale contengono 125 mg di claritromicina.

Eccipienti con effetto noto:

Il prodotto contiene 2,4 g di saccarosio ogni 5 ml di sospensione pronta all'uso.

Dopo la ricostituzione 1 ml di sospensione orale contiene 50 mg di claritromicina, 5 ml di sospensione orale contengono 250 mg di claritromicina.

Eccipiente (i) con effetti noti:

Il prodotto contiene 2,4 g di saccarosio ogni 5 ml di sospensione pronta all'uso.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Granuli di colore da bianco a beige.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Claritromicina Sandoz GmbH è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini, dai 6 mesi ai 12 anni di età, per il trattamento delle seguenti infezioni acute e croniche, quando queste sono causate da organismi sensibili a claritromicina.

- Infezioni del tratto respiratorio superiore, quali tonsillite/faringite, come alternativa nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non siano appropriati.
- Otite media acuta nei bambini.
- Infezioni del tratto respiratorio inferiore, come la polmonite acquisita in comunità.
- Sinusite ed esacerbazione acuta della bronchite cronica negli adulti e negli adolescenti sopra i 12 anni di età.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata.

Nell'ambito di un'appropriata combinazione con regimi terapeutici antibatterici e un adeguato medicinale per il trattamento delle ulcere, Claritromicina Sandoz GmbH è indicato per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei pazienti adulti con ulcere associate a *H. pylori*.

Vedere il paragrafo 4.2.

È opportuno prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio di Claritromicina Sandoz GmbH dipende dalle condizioni cliniche del paziente e deve essere definito in ogni caso dal medico.

Adulti e adolescenti

Dosaggio standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno.

Trattamento a dosaggi elevati (infezioni gravi): nelle infezioni gravi la dose abituale può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno.

Eliminazione dell'*Helicobacter pylori* negli adulti

Nei pazienti con ulcere gastro-duodenali dovute a un'infezione da *H. pylori* claritromicina viene somministrata come parte della terapia tripla di prima linea a un dosaggio di 500 mg due volte al giorno. Devono essere tenute in considerazione le raccomandazioni nazionali per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

Dosaggio nella compromissione della funzionalità renale

Il dosaggio massimo raccomandato deve essere ridotto in proporzione all'entità della compromissione della funzionalità renale.

Per un valore di clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, il dosaggio deve essere dimezzato a 250 mg al giorno o, nelle infezioni più gravi, a 250 mg due volte al giorno. In questi pazienti la durata del trattamento non deve superare i 14 giorni.

Bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età

La dose raccomandata è di 7,5 mg/kg due volte al giorno.

Per 125 mg/5ml granulato per sospensione orale:

Peso	Età	Dosaggio
8-11 kg	1-2 anni	2,5 ml due volte al giorno
12-19 kg	2-4 anni	5,0 ml due volte al giorno
20-29 kg	4-8 anni	7,5 ml due volte al giorno
30-40 kg	8-12 anni	10 ml due volte al giorno

Per 250 mg/5ml granulato per sospensione orale:

Peso	Età	Dosaggio
12-19 kg	2-4 anni	2,5 ml due volte al giorno
20-29 kg	4-8 anni	3,75 ml due volte al giorno
30-40 kg	8-12 anni	5 ml due volte al giorno

I bambini di peso inferiore a 8 kg devono essere trattati in base al loro peso corporeo.

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. I bambini sotto i 12 anni devono pertanto usare claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale).

L'esperienza nel trattamento dei bambini sotto i 6 mesi di età è limitata.

Per l'indicazione della polmonite acquisita in comunità, l'efficacia nei bambini sotto i 3 anni non è documentata.

In pazienti con compromissione della funzionalità renale con clearance della creatinina minore di 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere dimezzato, per es. 7,5 mg/kg una volta al giorno, e la durata del trattamento non deve superare i 14 giorni.

Durata della terapia

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

- La durata abituale del trattamento dei bambini fino ai 12 anni di età è di 5-10 giorni.
- La durata abituale del trattamento degli adulti e degli adolescenti è di 6-14 giorni.
- La terapia deve essere continuata per almeno 2 giorni dopo la scomparsa dei sintomi.
- Nelle infezioni da *Streptococcus pyogenes* (nella forma di streptococco beta-emolitico) la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni.
- La terapia di combinazione per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, per esempio claritromicina 500 mg due volte al giorno in associazione con amoxicillina 1000 mg due volte al giorno e omeprazolo 20 mg due volte al giorno, deve essere continuata per 7 giorni.

Modo di somministrazione

Prima della somministrazione il granulato deve essere ricostituito con acqua, vedere il paragrafo 6.6. Per la somministrazione dopo la ricostituzione vengono utilizzati una siringa dosatrice orale in PE/PP o un misurino in PP.

Quando rimane in bocca, il granulato della sospensione orale può causare un retrogusto amaro; quest'ultimo può essere evitato mangiando o bevendo qualcosa subito dopo l'assunzione della sospensione.

Claritromicina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione del cibo. Il cibo non influenza il suo grado di biodisponibilità. Il cibo ritarda solo leggermente l'insorgenza dell'assorbimento di claritromicina.

4.3 Controindicazioni

Claritromicina Sandoz GmbH è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo, ad altri antibiotici macrolidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di claritromicina e uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicata: astemizolo, cisapride, domperidone, pimoziide, terfenadina, poiché questo può provocare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, comprese tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La somministrazione concomitante di ticagrelor e ranolazina è controindicata.

La somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (per esempio ergotamina o diidroergotamina) è controindicata, poiché può causare tossicità da ergot (vedere paragrafo 4.5).

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

Claritromicina non deve essere usata in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), che sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Claritromicina Sandoz GmbH non deve essere somministrato a pazienti ipokaliemici (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

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

La somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Claritromicina viene metabolizzata principalmente dal fegato. Pertanto è necessario prestare cautela nella somministrazione dell'antibiotico a pazienti con compromissione della funzionalità epatica. È altresì necessario prestare cautela anche quando si somministra claritromicina a pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave.

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

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica con esito fatale (vedere il paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver sofferto di una malattia epatica preesistente o aver assunto altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere informati affinché interrompano il trattamento e contattino il proprio medico se sviluppano segni e sintomi di patologie epatiche, quali anoressia, ittero, urine scure, prurito o sensibilità addominale.

Con quasi tutti gli antibatterici, compresi i macrolidi, è stata segnalata colite pseudomembranosa, la cui gravità può variare da lieve a potenzialmente fatale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, compresa claritromicina, è stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la quale può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli agenti antibatterici altera la normale flora del colon, il che può provocare la crescita eccessiva di *C. difficile*. La CDAD deve essere considerata in tutti i pazienti che presentano diarrea dopo l'uso di antibiotici. È necessaria una precisa anamnesi medica, poiché la CDAD è stata riscontrata oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici. L'interruzione della terapia con claritromicina deve pertanto essere presa in considerazione a prescindere dall'indicazione. È necessario eseguire analisi microbiologiche e deve essere istituito un trattamento adeguato. I farmaci che inibiscono la peristalsi devono essere evitati.

Con l'uso concomitante di claritromicina e colchicina ci sono state segnalazioni post-marketing di tossicità da colchicina, soprattutto negli anziani; alcuni di questi casi si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Di alcuni di questi pazienti è stato segnalato il decesso (vedere il paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di colchicina e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina e triazolo-benzodiazepine, come triazolam, e midazolam per via intravenosa o buccale (oromucosale) (vedere il paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con aminoglicosidi. Durante e dopo il trattamento deve essere effettuato il monitoraggio della funzionalità vestibolare e uditiva.

Eventi cardiovascolari Nel trattamento con macrolidi, tra cui claritromicina, sono stati osservati un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che impartiscono il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono

portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresi torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:

- Pazienti con malattia delle arterie coronariche, insufficienza cardiaca grave, disturbi nella conduzione o bradicardia clinicamente rilevante.
- Pazienti con disturbi elettrolitici come ipomagnesemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipopotassiemia (vedere il paragrafo 4.3).
- Pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali associati ad un prolungamento dell'intervallo QT (vedere il paragrafo 4.5).
- E' controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimoziide e terfenadina (vedere il paragrafo 4.3).
- La claritromicina non deve essere utilizzata nei pazienti con documentato prolungamento dell'intervallo QT acquisito o congenito o con un'anamnesi di aritmie ventricolari (vedere il paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici che indagano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associati a macrolidi, inclusa la claritromicina. La considerazione di questi risultati deve essere bilanciata con i benefici del trattamento quando si prescrive claritromicina.

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

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

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

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

Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine): l'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Deve essere usata cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata riportata rabdomiolisi nei pazienti trattati con claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si consiglia di prescrivere la dose più bassa registrata di statina. L'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad es. fluvastatina) può essere considerato (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

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

Claritromicina è un inibitore del CYP3A4 e l'uso concomitante con altri medicinali che vengono metabolizzati in larga misura da questo enzima deve essere limitato alle situazioni in cui essa è chiaramente indicata (vedere il paragrafo 4.5).

Può verificarsi acutizzazione o aggravamento della miastenia grave.
Claritromicina Sandoz GmbH contiene saccarosio e sodio.
Questo medicinale contiene 2,4 g di saccarosio per ogni 5 ml di sospensione pronta all'uso.
Questo deve essere tenuto in considerazione da parte dei pazienti con diabete mellito.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide, e terfenadina

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

È stato segnalato che i macrolidi alterano il metabolismo di terfenadina, con un conseguente aumento dei livelli di terfenadina, il quale è stato occasionalmente associato ad aritmie cardiache, quali prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere il paragrafo 4.3). In uno studio condotto su 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha determinato un incremento di 2-3 volte dei livelli sierici del metabolita acido di terfenadina e un prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno provocato alcun effetto clinicamente rilevabile. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

Ergotamina/diidroergotamina

Secondo alcune segnalazioni post-marketing la co-somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot, caratterizzata da vasospasmo e ischemia degli arti e di altri tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina e di questi farmaci è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Midazolam per via orale

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

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere il paragrafo 4.3) poiché queste statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Segnalazioni di rabdomiolisi sono state segnalate per i pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con 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 (es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Effetti di altri medicinali su claritromicina

I prodotti induttori del CYP3A (per esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo di claritromicina. Questo può determinare livelli sub-terapeutici di claritromicina, con una conseguente riduzione di efficacia. Inoltre può essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A, che possono essere aumentati a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di claritromicina (vedere anche le informazioni del prodotto rilevanti per l'inibitore del CYP3A4 somministrato).

La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha provocato un aumento dei livelli sierici di rifabutina e una diminuzione di quelli di claritromicina, insieme a un aumento del rischio di uveite.

I seguenti principi attivi sono noti per (o si sospetta siano in grado di) alterare le concentrazioni circolanti di claritromicina; può essere necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

I forti induttori del sistema metabolico del citocromo P450, come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina, possono accelerare il metabolismo di claritromicina e quindi abbassare i suoi livelli plasmatici, aumentando invece quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita anch'esso microbiologicamente attivo. Poiché le attività microbiologiche di claritromicina e di 14-OH-claritromicina sono differenti per i diversi batteri, durante la somministrazione concomitante di induttori enzimatici e claritromicina l'effetto terapeutico desiderato può risultare compromesso.

Etravirina

L'esposizione a claritromicina è diminuita da etravirina, tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, sono aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro Mycobacterium avium complex (MAC), l'attività complessiva contro questo patogeno può essere alterata; quindi devono essere considerate terapie alternative alla claritromicina per il trattamento di MAC.

Fluconazolo

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

Ritonavir

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

Analoghi aggiustamenti del dosaggio devono essere considerati nei pazienti con ridotta funzionalità renale quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori dell'HIV-proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere il paragrafo sotto, *Interazioni farmacologiche bi-direzionali*).

Effetti di claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per inibire il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco, che possono intensificare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia quelli avversi del medicinale concomitante. L'uso di claritromicina è controindicato nei pazienti che assumono i substrati del CYP3A, astemizolo, cisapride, domperidone, pimozone e terfenadina a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'utilizzo di claritromicina è anche controindicato con gli alcaloidi dell'ergot, midazolam orale, inibitori della HMG CoA reduttasi, metabolizzati principalmente da CYP3A4 (ad esempio lovastatina e simvastatina), colchicina, ticagrelor e ranolazina (vedere paragrafo 4.3). Claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri farmaci noti per essere substrati dell'enzima CYP3A, specialmente se il substrato del CYP3A ha uno stretto margine di sicurezza (per esempio carbamazepina) e/o se il substrato viene ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Potrebbe esser necessario prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando possibile, nei pazienti che ricevono contemporaneamente claritromicina le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A devono essere monitorate attentamente.

I farmaci o classi di farmaci che sono noti per essere (o si sospetta siano) metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A includono (ma questa lista non è esaustiva): alprazolam, carbamazepina, cilostazolo, ciclosporina, disopiramide, ibrutinib, metilprednisolone, midazolam (endovena), omeprazolo, anticoagulanti orali (per esempio warfarin), antipsicotici atipici (per esempio quetiapina), chinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vinblastina. Altri farmaci che interagiscono mediante meccanismi simili attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

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

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

Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

L'uso concomitante di claritromicina orale e ciclosporina o tacrolimus ha determinato un aumento di oltre 2 volte dei livelli di C_{min} sia di ciclosporina sia di tacrolimus. Effetti simili si prevedono anche per sirolimus. Quando si inizia la terapia con claritromicina nei pazienti già trattati con uno di questi agenti immunosoppressori, i livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus devono essere attentamente monitorati e le loro dosi diminuite al bisogno. Quando in questi pazienti si interrompe il trattamento con claritromicina, si rende nuovamente necessario un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus per poter stabilire un aggiustamento della dose.

Warfarin

L'uso di claritromicina nei pazienti trattati con warfarin può potenziare gli effetti di warfarin. In questi pazienti il tempo di protrombina deve essere monitorato frequentemente (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Ipoglicemizzanti orali/insulina

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

Omeprazolo

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

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ciascuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, e il CYP3A può essere inibito dalla somministrazione concomitante di claritromicina. È probabile che la co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil provochi un aumento dell'esposizione agli inibitori della fosfodiesterasi. Quando questi farmaci vengono somministrati con claritromicina è necessario prendere in considerazione una riduzione dei dosaggi di sildenafil, tadalafil e vardenafil.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che si è verificato un modesto ma statisticamente significativo aumento ($p = 0,05$) dei livelli circolanti di teofillina o di carbamazepina, quando uno di questi farmaci è stato somministrato in concomitanza con claritromicina. Può essere necessario considerare una riduzione della dose.

Tolterodina

La principale via metabolica di tolterodina è tramite l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia in un sottogruppo della popolazione priva di CYP2D6, la via metabolica identificata è attraverso il CYP3A. In questo sottogruppo di popolazione l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, nella popolazione di scarsi metabolizzatori del CYP2D6 può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina.

Triazolo-benzodiazepine (per esempio alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato co-somministrato con claritromicina compresse (500 mg due volte al giorno), l' AUC di midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo la somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte dopo la somministrazione orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina deve essere evitata. Se midazolam per via endovenosa viene co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per permettere un aggiustamento della dose. La somministrazione del principio attivo midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine ad un'interazione simile a quella

osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono valere anche per altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, inclusi triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine la cui eliminazione non dipende dal CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) un'interazione clinicamente importante con claritromicina è improbabile.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e di effetti (per esempio sonnolenza e confusione) a carico del sistema nervoso centrale (SNC) in caso di uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente per eventuali aumenti degli effetti farmacologici sul SNC.

Altre interazioni farmacologiche

Aminoglicosidi

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

Colchicina

Colchicina è un substrato sia per il CYP3A sia per la proteina di trasporto mediante efflusso, la glicoproteina P (Pgp). Claritromicina e altri macrolidi sono noti per inibire il CYP3A e la Pgp. Quando claritromicina e colchicina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp e/o del CYP3A da parte di claritromicina può provocare una maggiore esposizione alla colchicina (vedere il paragrafo 4.3 e il 4.4).

Digossina

Si ritiene che digossina sia un substrato per la proteina di trasporto, la glicoproteina-P (Pgp). Claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando claritromicina e digossina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte di claritromicina può provocare un aumento dell'esposizione a digossina.

Durante la sorveglianza post-marketing sono state segnalate anche elevate concentrazioni sieriche di digossina nei pazienti trattati con claritromicina e digossina in concomitanza. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici compatibili con tossicità da digossina, incluse aritmie potenzialmente fatali. Quando i pazienti ricevono digossina e claritromicina contemporaneamente le concentrazioni sieriche di digossina devono essere attentamente monitorate.

Zidovudina

La somministrazione orale simultanea di claritromicina compresse e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può provocare una riduzione delle concentrazioni allo *steady state* di zidovudina. Poiché claritromicina sembra interferire con l'assorbimento di zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere largamente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina fino a stabilire un intervallo di 4 ore tra i due farmaci. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti pediatrici con infezione da HIV che assumono claritromicina sospensione con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando claritromicina viene somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o rapporti pubblicati di interazioni di inibitori del CYP3A, tra i quali claritromicina, con farmaci che non si ritenevano essere metabolizzati dal CYP3A (come fenitoina e valproato). Quando vengono somministrati in concomitanza con claritromicina, si raccomanda di determinare i livelli sierici di questi farmaci. Sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici.

Interazioni farmacologiche bi-direzionali

Atazanavir

Sia claritromicina sia atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A ed esistono prove di un'interazione farmacologica bi-direzionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di 2 volte dell'esposizione a claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione a 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, nei pazienti con funzionalità renale normale non risulta essere necessaria alcuna riduzione del dosaggio. Nei pazienti con

funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando una formulazione appropriata di claritromicina. Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno non devono essere somministrate in associazione con inibitori della proteasi.

Calcio-antagonisti

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

Itraconazolo

Sia claritromicina sia itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A, il che determina un'interazione farmacologica bi-direzionale. Claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti trattati con itraconazolo e claritromicina in concomitanza devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di un aumento o di un prolungamento dell'effetto farmacologico.

Saquinavir

Sia claritromicina sia saquinavir sono substrati e inibitori del CYP3A ed esistono prove di un'interazione farmacologica bi-direzionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule di gelatina molle, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori di AUC e di C_{max} di saquinavir allo *steady state* superiori del 177% e del 187% a quelli osservati con saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e di C_{max} di claritromicina sono stati superiori di circa il 40% a quelli osservati con claritromicina in monoterapia. Quando i due farmaci vengono somministrati per un tempo limitato e alle dosi/formulazioni studiate non è necessario alcun aggiustamento della dose. Le osservazioni derivate dagli studi di interazione farmacologica con la formulazione capsule di gelatina molle possono non essere rappresentative degli effetti osservati con saquinavir capsule di gelatina rigida. Le osservazioni derivate dagli studi di interazione farmacologica con saquinavir in monoterapia possono non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato in associazione con ritonavir, è necessario considerare i potenziali effetti di ritonavir su claritromicina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di claritromicina durante il primo trimestre di oltre 200 gravidanze non mostrano alcuna chiara evidenza di effetti teratogeni o di effetti avversi sulla salute del neonato. I dati provenienti da un numero limitato di donne in gravidanza esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumento del rischio di aborto. Attualmente non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti.

I dati provenienti dagli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo non è noto. Claritromicina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Allattamento

Claritromicina e il suo metabolita attivo vengono escreti nel latte materno. Pertanto nel neonato allattato al seno possono insorgere diarrea e infezioni fungine delle mucose; può quindi essere necessario interrompere l'allattamento al seno. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta in considerazione. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato a fronte dei potenziali rischi per il neonato.

Fertilità

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

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

Non ci sono dati sugli effetti di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La possibilità di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che possono manifestarsi con la somministrazione del medicinale, deve essere presa in considerazione prima che i pazienti guidino veicoli o utilizzino macchinari.

Compromissione visiva e visione offuscata possono alterare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici e in seguito all'esperienza post-marketing con tutte le formulazioni di claritromicina (granulato per sospensione orale, compresse rivestite con film e compresse a rilascio prolungato).

Le reazioni considerate almeno possibilmente correlate a claritromicina sono suddivise per classe sistemica organica e per frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e non nota (reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Non comune: cellulite¹, candidosi, gastroenterite², infezioni³, infezioni vaginali

Non nota*: colite pseudo membranosa, erisipela

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, neutropenia⁴, trombocitemia³, eosinofilia⁴

Non nota*: agranulocitosi, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni anafilattoidi¹, ipersensibilità

Non nota*: reazione anafilattica, angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia, perdita dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: ansia, nervosismo³

Non nota*: disturbo psicotico, stato confusionale⁵, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anormali, mania

Patologie del sistema nervoso

Comune: disgeusia, cefalea

Non comune: perdita di coscienza¹, discinesia¹, capogiri, sonnolenza⁵, tremori

Non nota*: convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia

Patologie dell'occhio:

Non nota*: compromissione visiva, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini, compromissione dell'udito, tinnito

Non nota*: sordità

Patologie cardiache

Non comune: arresto cardiaco¹, fibrillazione atriale¹, prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG^{*}, extrasistole¹, palpitazioni

Non nota*: torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare

Patologie vascolari

Comune: vasodilatazione¹

Non nota*: emorragia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: asma¹, epistassi², embolia polmonare¹

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale

Non comune: esofagite¹, malattia da reflusso gastroesofageo², gastrite, stomatite, glossite, distensione addominale⁴, stipsi, secchezza della bocca, eruttazioni, flatulenza, proctalgia

Non nota*: pancreatite acuta, scolorimento dei denti e della lingua.

Patologie epatobiliari

Comune: Anomalie nei test di funzionalità epatica

Non comune: colestasi⁴, epatite⁴, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi⁴

Non nota*: insufficienza epatica, ittero epatocellulare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, iperidrosi

Non comune: dermatite bollosa¹, prurito, orticaria, rash maculopapulare

Non nota*: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) (per esempio pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP))

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: spasmi muscolari³, rigidità muscoloscheletrica¹, mialgia²

Non nota*: rabdomiolisi^{2,6}, miopatia

Patologie renali e urinarie Non comune: aumento della creatinina plasmatica¹, aumento dell'urea plasmatica¹

Non nota: insufficienza renale, nefrite interstiziale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Flebite nel sito di iniezione¹

Comune: dolore nel sito di iniezione¹, infiammazione nel sito di iniezione¹

Non comune: malessere⁴, piressia³, astenia, dolore toracico⁴, brividi⁴, stanchezza⁴

Esami diagnostici

Non comune: rapporto albumina/ globulina anormale¹, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica⁴, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica⁴

Non nota*: aumento dell'INR, prolungamento del tempo di protrombina, colore anomalo delle urine.

¹ Reazioni avverse riportate solo per la polvere per soluzione per formulazione iniettabile

² Reazioni avverse riportate solo per la formulazione compresse a rilascio prolungato

³ Reazioni avverse riportate solo per la formulazione granuli per sospensione orale

⁴ Reazioni avverse riportate solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

^{5,6} vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate

* Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto causa-effetto con l'esposizione del medicinale. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente per claritromicina.

c. Descrizione di particolari reazioni avverse

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

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

Popolazione speciale: Reazioni Avverse nei Pazienti Immunocompromessi (vedere punto e.)

d. Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi clinici con claritromicina sospensione pediatrica nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. I bambini sotto i 12 anni devono pertanto usare claritromicina sospensione pediatrica.

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

e. Altre popolazioni speciali

Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti affetti da AIDS e in altri pazienti immunocompromessi trattati con dosi più elevate di claritromicina per lunghi periodi di tempo per le infezioni micobatteriche è stato spesso difficile distinguere gli eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni sottostanti della malattia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o di altre malattie intercorrenti.

Negli adulti le reazioni avverse più frequenti sperimentate dai pazienti trattati con una dose totale giornaliera di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzioni cutanee, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumenti della transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT) e della glutammato-piruvato transaminasi sierica (SGPT). Ulteriori eventi a frequenza bassa hanno incluso dispnea, insonnia e secchezza della bocca. Le incidenze sono state comparabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma in genere sono state circa da 3 a 4 volte più frequenti nei pazienti che avevano ricevuto una dose totale giornaliera di claritromicina di 4000 mg.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando i valori al di fuori dei livelli gravemente anormali (cioè i limiti estremi superiore e inferiore) per ogni particolare esame. Sulla base di questi criteri, il 2-3% circa dei pazienti che avevano ricevuto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno hanno presentato livelli anormali gravemente elevati di SGOT e di SGPT e conte anormalmente basse di globuli bianchi e di piastrine. Una percentuale inferiore di pazienti in questi due gruppi di dosaggio ha presentato anche elevati livelli ematici di azoto ureico. Nei pazienti trattati con 4000 mg al giorno sono state osservate incidenze leggermente più elevate dei valori anomali per tutti i parametri, a eccezione della conta dei globuli bianchi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione:

Secondo le segnalazioni si può prevedere che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina produca sintomi gastrointestinali. Un paziente con un'anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina e ha mostrato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia e ipossiemia.

Terapia dell'intossicazione:

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Come con altri macrolidi, non si prevede che i livelli sierici di claritromicina siano ridotti in maniera rilevante mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con una pronta eliminazione del farmaco non assorbito e misure di supporto. Molto raramente si possono osservare gravi reazioni allergiche acute, per esempio shock anafilattico. Ai primi segni di reazioni di ipersensibilità la terapia con claritromicina deve essere sospesa e devono essere immediatamente adottate le misure necessarie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: macrolidi.

Codice ATC: J01FA09.

Meccanismo d'azione

Claritromicina, un derivato semi-sintetico di eritromicina, esercita la sua azione antibatterica legandosi alla sub-unità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e bloccando la sintesi proteica. È molto potente contro una grande varietà di organismi aerobi e anaerobi gram-positivi e gram-negativi. Le minime concentrazioni inibenti (MIC) di claritromicina sono generalmente due volte inferiori alle MIC di eritromicina.

Anche il 14-idrossi metabolita di claritromicina esercita un'attività antimicrobica. Le MIC di questo metabolita sono uguali o due volte superiori alle MIC del composto originario, fatta eccezione per *Haemophilus influenzae*, dove il 14-idrossi metabolita è due volte più attivo del composto originario.

Rapporto PK/PD

Clarithromicina si distribuisce ampiamente nei tessuti e nei fluidi. A causa dell'elevata penetrazione tissutale, le concentrazioni intracellulari sono superiori a quelle sieriche.

I parametri farmacodinamici più importanti per prevedere l'attività macrolidica non sono stati stabiliti in modo conclusivo. Il tempo sopra la MIC (T/MIC) può essere il miglior parametro per definire l'efficacia di claritromicina; tuttavia, poiché le concentrazioni di claritromicina raggiunte nei tessuti delle vie respiratorie e nei fluidi del rivestimento epiteliale superano quelle presenti nel plasma, l'uso di parametri basati sulle concentrazioni plasmatiche può non essere efficace nel prevedere con precisione la risposta per le infezioni delle vie respiratorie.

Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza contro gli antibiotici macrolidi includono l'alterazione del sito bersaglio dell'antibiotico o si basano sulla modifica e/o sull'efflusso attivo dell'antibiotico. Lo sviluppo di resistenza può essere mediato mediante cromosomi o plasmidi ed essere indotto a esistere costitutivamente. I batteri resistenti ai macrolidi generano enzimi che determinano la metilazione dei residui di adenina sull'RNA ribosomiale e, di conseguenza, l'inibizione del legame dell'antibiotico al ribosoma.

Gli organismi resistenti ai macrolidi presentano generalmente resistenza crociata alle lincosamidi e alla streptogramina B, basata sulla metilazione del sito di legame ribosomiale. Anche claritromicina appartiene ai forti induttori di questo enzima. Inoltre i macrolidi possiedono un'azione batteriostatica che si manifesta con l'inibizione della peptidil-transferasi ribosomiale.

Esiste una resistenza crociata completa tra claritromicina, eritromicina e azitromicina. Gli stafilococchi meticillino-resistenti e oxacillino-resistenti (MRSA) e lo *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici e macrolidici attualmente disponibili, come claritromicina.

Breakpoint

I seguenti breakpoint per claritromicina, che separano i microrganismi sensibili da quelli resistenti, sono stati stabiliti dal Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2)

Agenti patogeni	Breakpoint specie-correlati per claritromicina ^{B, C}	
	Sensibile ≤ (mg/l)	Resistente > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^D	0,25	0,5
Altri streptococchi	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Anaerobi Gram-positivi (a eccezione di <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Anaerobi Gram-negativi	-	-
Breakpoint non specie-correlati ^A	IE	IE

^A I breakpoint non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC delle specifiche specie. Devono essere usati solo per le specie non menzionate nella tabella o nelle note. Tuttavia i dati di farmacodinamica per il calcolo dei breakpoint non specie-correlati dei macrolidi, delle lincosamine e delle streptogramine non sono consistenti, quindi IE (insufficient evidence – prove insufficienti).

^B Eritromicina può essere utilizzata per determinare la sensibilità dei batteri elencati nei confronti di altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e roxitromicina)

^c Claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione di *H. pylori* (MIC $\leq 0,25$ mg/l per i ceppi isolati di tipo selvaggio).

^d La correlazione tra le MIC del macrolide di *H. influenzae* e il risultato clinico è debole. Pertanto i breakpoint per i macrolidi e i relativi antibiotici sono stati fissati per classificare l'*H. influenzae* di tipo selvaggio come intermedio.

"IE" (insufficient evidence – prove insufficienti) indica che non vi sono prove sufficienti che la specie in questione sia un buon bersaglio per la terapia con il farmaco.

Claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione di *H. pylori*; una minima concentrazione inibente (MIC) $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ è stata stabilita come il breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate e si raccomanda quindi di acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. A seconda dei casi, è necessario rivolgersi a esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni è dubbia.

Patogeni per i quali la resistenza può essere un problema: la prevalenza di resistenza è pari o superiore al 10% in almeno un Paese dell'Unione europea

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> Gruppo F
Microrganismi aerobi Gram-negativi <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobi <i>Clostridium</i> spp. diverso da <i>C. difficile</i>
Altri microrganismi <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamyphilapsitacci</i>
 <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus</i> spp. ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile e meticillino-resistente ⁺) <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Streptococcus</i> gruppo A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{*+}
Microrganismi aerobi Gram-negativi

<i>Haemophilus influenzae</i> [§] <i>Helicobacter pylori</i> Anaerobi <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-negativi <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobi <i>Fusobacterium</i> spp. Altri microrganismi <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

- # Resistenza $\geq 10\%$ in almeno un Paese dell'Unione europea
* Specie contro la quale l'efficacia è stata dimostrata nel corso di studi clinici (se sensibile)
+ Specie per la quale è stato osservato un elevato tasso di resistenza (cioè superiore al 50%) in una o più aree/Paesi/regioni della UE
§ I breakpoint per i macrolidi e i relativi antibiotici sono stati fissati per classificare l'*H. influenzae* di tipo selvaggio come intermedio.

Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza a claritromicina dello *Streptococcus pneumoniae* e dello *Streptococcus* spp. possono essere previste dai test con eritromicina.

La maggior parte dell'esperienza clinica disponibile da studi clinici randomizzati e controllati indica che con la somministrazione di claritromicina 500 mg due volte al giorno in combinazione con un altro antibiotico, per esempio amoxicillina o metronidazolo, e per esempio omeprazolo (somministrato a dosaggi approvati) per 7 giorni si raggiunge un tasso di eradicazione di *H. pylori* $>80\%$ nei pazienti affetti da ulcere gastroduodenali. Come previsto, tassi di eradicazione significativamente più bassi sono stati osservati nei pazienti con isolati di *H. pylori* metronidazolo-resistenti al basale. Pertanto nella scelta di un appropriato regime di associazione per la terapia di eradicazione di *H. pylori* devono essere prese in considerazione le informazioni locali sulla prevalenza di resistenza e le linee guida terapeutiche locali. Inoltre, per un nuovo regime di ritrattamento nei pazienti con infezione persistente, deve essere preso in considerazione il potenziale sviluppo di resistenza secondaria (nei pazienti con ceppi sensibili primari) a un prodotto medicinale antimicrobico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Claritromicina viene assorbita bene e rapidamente dal tratto gastrointestinale - principalmente a digiuno - ma subisce un esteso metabolismo di primo passaggio dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 250 mg di claritromicina è di circa il 50%. La biodisponibilità della sospensione è identica o leggermente superiore alla biodisponibilità delle compresse. Il profilo farmacocinetico della sospensione nei bambini corrisponde al profilo farmacocinetico della sospensione negli adulti. L'assunzione di cibo ritarda leggermente l'assorbimento, ma non influenza l'entità della biodisponibilità. Pertanto claritromicina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. Grazie alla sua struttura chimica (6-O-metilertromicina), claritromicina è piuttosto resistente alla degradazione da parte degli acidi gastrici. Dopo la somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno negli adulti sono stati osservati livelli plasmatici di picco di 1-2 $\mu\text{g/ml}$ claritromicina. Dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno i livelli plasmatici di picco sono stati di 2,8 $\mu\text{g/ml}$. Nei bambini sono stati osservati i seguenti parametri allo *steady state* in media per claritromicina

dopo la nona dose in un regime di dosaggio di 7,5 mg/kg due volte al giorno: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.ora/ml e T_{max} 2,8 ore. I corrispondenti valori medi del 14-OH metabolita sono stati rispettivamente: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.ora/ml e 2,7 ore.

Dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno, il metabolita microbiologicamente attivo 14-idrossi raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche di 0,6 µg/ml. Lo *steady state* si raggiunge entro 2 giorni dalla somministrazione.

Distribuzione

Claritromicina penetra bene in diversi compartimenti, con un volume di distribuzione stimato di 200-400 l. Claritromicina fornisce in alcuni tessuti concentrazioni diverse volte superiori al livello circolante del principio attivo. Sono stati identificati livelli aumentati sia nelle tonsille sia nel tessuto polmonare. Claritromicina penetra anche il muco gastrico.

A livelli terapeutici claritromicina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Claritromicina viene metabolizzata rapidamente e largamente a livello epatico. Il metabolismo avviene nel fegato e coinvolge il sistema del citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil claritromicina, decladinosil claritromicina e 14-idrossi claritromicina.

La farmacocinetica di claritromicina non è lineare, a causa della saturazione del metabolismo epatico a dosi elevate. L'emivita di eliminazione aumenta da 2-4 ore, dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno, a 5 ore, dopo la somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno. A un dosaggio di 250 mg ogni 12 ore, l'emivita del metabolita attivo 14-idrossi varia da 5 a 6 ore, dopo la somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno.

Circa il 20-40% di claritromicina viene escreto come principio attivo immodificato nelle urine. Questa proporzione aumenta all'aumentare del dosaggio. Un ulteriore 10-15% viene escreto nelle urine sotto forma di 14-idrossi metabolita. Il resto viene escreto con le feci. L'insufficienza renale aumenta i livelli plasmatici di claritromicina, se la dose non viene ridotta.

La clearance plasmatica totale è stata stimata a circa 700 ml/min (11,7 ml/s), con una clearance renale di circa 170 ml/min (2,8 ml/s).

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale: la compromissione della funzionalità renale provoca un aumento dei livelli plasmatici di claritromicina e dei livelli del metabolita attivo nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi di 4 settimane condotti sugli animali, la tossicità di claritromicina è risultata essere correlata alla dose e alla durata del trattamento. In tutte le specie i primi segni di tossicità sono stati osservati nel fegato, dove le lesioni sono state osservate entro 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli sistemici di esposizione relativi a questa tossicità non sono noti in dettaglio, ma le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente superiori alle dosi terapeutiche raccomandate per l'uomo. Altri tessuti colpiti includevano lo stomaco, il timo e altri tessuti linfoidi, così come i reni. A dosi vicine a quelle terapeutiche si è verificata iniezione congiuntivale e lacrimazione solo nei cani. A una dose massiccia di 400 mg/kg/die alcuni cani e scimmie hanno sviluppato opacità corneali e/o edema.

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che claritromicina non ha alcun potenziale genotossico.

Studi sulla tossicità riproduttiva hanno dimostrato che la somministrazione di claritromicina a dosi 2x la dose clinica nel coniglio (ev) e 10x la dose clinica nella scimmia (po) ha determinato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei. Queste dosi sono state correlate a tossicità materna. In genere negli studi sul ratto non è stata osservata embriotossicità o teratogenicità, tuttavia in due studi su ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die sono state osservate malformazioni cardiovascolari. Nei topi a dosi 70x il dosaggio clinico si è verificata palatoschisi con incidenza variabile (3-30%).

Claritromicina è stata identificata nel latte degli animali durante l'allattamento.

Nei topi e nei ratti di 3 giorni i valori di LD₅₀ erano circa la metà di quelli negli animali adulti. Gli animali giovani hanno presentato profili di tossicità simili a quelli degli animali maturi, anche se in alcuni studi è stata riportata una maggiore nefrotossicità nei ratti neonati. Negli animali giovani sono state identificate anche lievi riduzioni di eritrociti, piastrine e leucociti.

Claritromicina non è stata testata per la carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Poloxamer 188

Povidone K 30 (E1201)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Biossido di titanio (E171)

Copolimero dell'acido metacrilico-etil acrilato (1:1)

Trietile citrato (E1505)

Glicerolo monostearato

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

Maltodestrina

Sorbato di potassio (E202)

Silice colloidale anidra (E551)

Gomma xantano (E415)

Aromatizzanti agli estratti di frutta (sostanze aromatizzanti naturali e artificiali, compresi maltodestrina, amido modificato, sodio e maltolo).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione: 14 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Dopo la ricostituzione: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE da 60, 120 e 240 ml con tappo a vite in PP a prova di bambino e siringa dosatrice orale in PE/PP (5 ml) graduata a 2,5 ml, 3,75 ml e 5,0 ml e misurino cucchiaino dosatore in PE/PP graduato a 1,25 ml, 2,5 ml e 5,0 ml.

125 mg/5 ml granulato per sospensione orale

Dimensioni delle confezioni:

1 flacone contiene 34,1 g di granulato per sospensione orale per preparare 50 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 29,5 ml) oppure

41,0 g di granulato per sospensione orale per preparare 60 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 35,4 ml) o
54,6 g di granulato per sospensione orale per preparare 80 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 47,2 ml) o
68,3 g di granulato per sospensione orale per preparare 100 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 59,0 ml) o
81,9 g di granulato per sospensione orale per preparare 120 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 70,8 ml).

250 mg/5 ml granulato per sospensione orale

Dimensioni delle confezioni:

1 flacone contiene 34,1 g di granulato per sospensione orale per preparare 50 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 28,5 ml) oppure
41,0 g di granulato per sospensione orale per preparare 60 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 34,2 ml) o
54,6 g di granulato per sospensione orale per preparare 80 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 45,6 ml) o
68,3 g di granulato per sospensione orale per preparare 100 ml di sospensione pronta all'uso (quantità necessaria di acqua: 57,0 ml).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flacone deve essere riempito con acqua per due terzi della quantità complessiva d'acqua necessaria, accuratamente agitato, riempito con acqua fino al segno e infine agitato di nuovo. Il flacone deve essere agitato vigorosamente prima di ogni applicazione.

Dopo la ricostituzione con acqua il medicinale assume l'aspetto di una sospensione di colore da bianco a beige.

Se la dose deve essere somministrata usando la siringa dosatrice orale, l'adattatore della siringa deve essere inserito nel collo del flacone.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Rappresentante per l'Italia:

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

041557012 "125 mg/5ml, granulato per sospensione orale" 1 flacone HDPE 50 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore

041557024 “125 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 60 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557048 “125 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 80 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557051 “125 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 100 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557101 “125 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 120 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557063 “250 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 50 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557075 “250 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 60 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557087 “250 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 80 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore
041557099 “250 mg/5ml, granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE 100 ml con siringa dosatrice e cucchiaino dosatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO