

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Mylan Generics 250 mg compresse rivestite con film.
Claritromicina Mylan Generics 500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Claritromicina 250 mg.
Principio attivo: Claritromicina 500 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film, con impresso "C250" su di un lato e "G" sull'altro.

Compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film, con impresso "C500" su di un lato e "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Devono essere prese in considerazione le linee-guida ufficiali relative all'uso appropriato degli antibiotici.

La claritromicina è indicata negli adulti e nei bambini dai 12 anni in su.

Claritromicina compresse è indicata per il trattamento di infezioni causate da organismi sensibili. Le indicazioni comprendono:

Infezioni del tratto inferiore delle vie respiratorie, ad esempio: bronchite acuta e cronica, polmonite (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1 relativi ai test di sensibilità).

Infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie, ad esempio: sinusite e faringite.

Claritromicina è indicata per la terapia iniziale di infezioni respiratorie acquisite in comunità ed è risultata attiva *in vitro* contro i patogeni respiratori comuni ed atipici elencati nel paragrafo microbiologico.

La claritromicina è inoltre indicata nelle infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata (ad esempio follicolite, cellulite, erisipela) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 relativi ai test di sensibilità).

Claritromicina in presenza dell'inibizione acida prodotta da omeprazolo o lansoprazolo è indicata anche nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in pazienti con ulcera duodenale (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per posologie di 250 mg 2 volte al giorno devono essere usate le compresse da 250 mg, poiché le compresse da 500 mg non possono essere dimezzate.

Pazienti con infezioni del tratto respiratorio, della cute e dei tessuti molli

Adulti: La dose usuale è di 250 mg due volte al giorno, ma nel caso di necessità può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno nelle infezioni gravi. La durata abituale del trattamento è da 6 a 14 giorni.

Bambini dai 12 anni in su:

Come negli adulti.

Bambini al di sotto dei 12 anni di età

L'uso di claritromicina compresse non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale). Non ci sono dati sufficienti per poter raccomandare una posologia per l'utilizzo della claritromicina come formulazione endovenosa in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in pazienti con ulcera duodenale (*adulti*)

La durata abituale del trattamento è da 6 a 14 giorni.

Terapia tripla

Claritromicina 500 mg due volte al giorno e lansoprazolo 30 mg due volte al giorno associati ad amoxicillina 1000 mg due volte al giorno.

Terapia tripla

Claritromicina 500 mg due volte al giorno e lansoprazolo 30 mg due volte al giorno associati a metronidazolo 400 mg due volte al giorno (si raccomanda un test della sensibilità se la potenziale efficacia della terapia con metronidazolo non è sicura).

Terapia tripla

Claritromicina 500 mg due volte al giorno e omeprazolo 40 mg al giorno associati ad amoxicillina 1000 mg due volte al giorno o metronidazolo 400 mg due volte al giorno (si raccomanda un test della sensibilità se la potenziale efficacia della terapia con metronidazolo non è sicura).

Terapia tripla

Claritromicina 500 mg due volte al giorno e omeprazolo 20 mg una volta al giorno associata ad amoxicillina 1000 mg due volte al giorno.

Anziani

Come per gli adulti.

Compromissione della funzionalità renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale con clearance della creatinina < 30 ml/min la dose deve essere dimezzata, cioè 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. Il trattamento non deve essere continuato oltre i 14 giorni in questi pazienti.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica: di solito non è richiesto un aggiustamento della dose ma deve essere prestata cautela quando si somministra claritromicina a pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite intere con del liquido.

Claritromicina può essere somministrata indipendentemente dai pasti poiché il cibo non ne altera la biodisponibilità.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla claritromicina, ad altri antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (ad esempio ergotamina o diidroergotamina) è controindicata, poiché questo può portare a tossicità da ergot (vedere paragrafo 4.5).

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

È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e dei seguenti farmaci: astemizolo (un anti-istaminico), cisapride (uno stimolante della motilità), domperidone (un antiemetico), pimozide (un antipsicotico) e terfenadina (un anti-istaminico) in quanto questo può dar luogo a prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La claritromicina non deve essere data a pazienti con una storia di prolungamento del QT (prolungamento del QT congenito o acquisito) o aritmia cardiaca ventricolare, incluso le torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.

La claritromicina non deve essere usata in concomitanza con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) che sono metabolizzati in modo estensivo da CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa del rischio aumentato di miopatia, incluso rabdomiolisi (vedere il paragrafo 4.5).

Come con altri forti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in pazienti che assumono colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di qualsiasi terapia antibiotica, come la claritromicina, per trattare l'infezione da *Helicobacter pylori* può essere scelta per microrganismi resistenti ai farmaci.

I medici non devono prescrivere la claritromicina a donne in gravidanza senza valutare attentamente i benefici verso i rischi, in particolare durante i primi 3 mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

La claritromicina viene metabolizzata principalmente attraverso il fegato. Perciò, si deve prestare cautela nella somministrazione dell'antibiotico in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Si deve prestare cautela anche alla somministrazione di claritromicina nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Con claritromicina sono stati riportati disfunzione epatica, incluso aumento degli enzimi epatici, epatite epatocellulare e/o colestatica, con o senza ittero. Tale disfunzione epatica può essere grave ed è usualmente reversibile. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono avere avuto un'insufficienza epatica pre-esistente o possono aver preso altri prodotti medicinali epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e di contattare il loro medico se sviluppano segni e sintomi di insufficienza epatica come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome sensibile.

Claritromicina può essere usata in pazienti con nota ipersensibilità alla penicillina o quando il trattamento con la penicillina non è appropriato per altri motivi.

È stata riportata colite pseudomembranosa con quasi tutti gli agenti antibatterici, compresi i macrolidi, e può variare in intensità da lieve a pericolosa per la vita. La diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD) è stata riportata con l'uso di quasi tutti gli antibatterici tra cui la claritromicina, e può variare nella severità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, che può portare a una crescita eccessiva di *C. difficile*. CDAD deve essere considerata in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. Un'attenta storia medica è necessaria, poiché è stato riportato che il CDAD si manifesta oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici. Pertanto, l'interruzione della terapia con la claritromicina deve essere considerata a prescindere dall'indicazione. Le analisi microbiologiche devono essere effettuate ed iniziato un adeguato trattamento. I farmaci che inibiscono la peristalsi devono essere evitati.

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 riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e triazololo-benzodiazepine come triazolam e midazolam per via endovenosa o oromucosale (vedere paragrafo 4.5).

Eventi cardiovascolari

Sono stati osservati, in trattamento con macrolidi, tra cui claritromicina, ripolarizzazione cardiaca prolungata e prolungamento dell'intervallo QT, che causano un rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Dal momento che le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (tra cui torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:

- pazienti con malattia coronarica delle arterie, insufficienza cardiaca grave, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3)
- pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali associati a un effetto di prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.5).
- la somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
- la claritromicina non deve essere usata in pazienti con congenito o documentato acquisito prolungamento dell'intervallo QT o una storia di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici sul rischio di eventi cardiovascolari avversi con macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un rischio raro a breve termine di aritmia, infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare associata con macrolidi inclusa claritromicina. Tali risultati devono essere tenuti in considerazione e bilanciati con i benefici del trattamento quando si prescrive la claritromicina.

Polmonite

In considerazione della resistenza emergente di *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante che i test di sensibilità vengano effettuati quando si prescrive la claritromicina per la polmonite acquisita in comunità. Nella polmonite acquisita in ospedale, la claritromicina deve essere usata in combinazione con ulteriori antibiotici appropriati.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata

Queste infezioni sono più spesso causate da *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes*, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi. Pertanto, è importante che siano eseguiti i test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possono essere utilizzati (ad esempio allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente, si considera che i macrolidi svolgono solo un ruolo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelli causati da *Corynebacterium minutissimum* (associato a eritrasma), acne vulgaris, e erisipela e in situazioni in cui il trattamento penicillina non può essere utilizzato.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) (es. pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP)), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco (DRESS)), la terapia con la claritromicina deve essere immediatamente interrotta ed il trattamento appropriato deve essere urgentemente avviato.

Claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con medicinali che inducono l'enzima citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Si deve prestare cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. Rabdomiolisi è stata riportata in pazienti che assumono claritromicina con statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. In situazioni quando l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitata, si raccomanda di prescrivere le dosi più basse possibili. Deve essere preso in considerazione l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo di CYP3A (ad esempio, fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina e ipoglicemizzanti orali (come le sulfaniluree) e/o insulina può causare ipoglicemia significativa. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali

Vi è il rischio di emorragie gravi e significativi aumenti del Rapporto Internazionale Normalizzato (RNI) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è somministrata in associazione a warfarin (vedere paragrafo 4.5). Il RNI e i tempi di protrombina devono essere frequentemente monitorati, mentre i pazienti ricevono contemporaneamente la claritromicina e anticoagulanti orali.

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Streptococcus pyogenes

La claritromicina è in genere efficace nell'eradicazione degli streptococchi dall'orofaringe. Tuttavia, non sono disponibili dati sull'efficacia di questo antibiotico nella susseguente prevenzione della febbre reumatica.

Nelle faringiti da infezioni da streptococco beta-emolitico, la durata del trattamento deve essere di almeno 10 gg.

L'uso prolungato può, come con altri antibiotici, causare la colonizzazione, con aumento del numero di funghi e batteri non sensibili. Se si verificano superinfezioni, si deve instaurare una terapia appropriata.

Si devono considerare con attenzione le possibili resistenze crociate ed allergie crociate tra claritromicina ed altri macrolidi, clindamicina e lincomicina.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Astemizolo, cisapride, domperidone, pimoziide e terfenadina

Sono stati riportati livelli elevati di cisapride in pazienti trattati con claritromicina e cisapride contemporaneamente. Ciò può causare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache incluso tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati nei pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimoziide (vedere paragrafo 4.3).

E' stato riportato che i macrolidi modificano il metabolismo di terfenadina con conseguente aumento dei livelli di terfenadina che è stata occasionalmente associata con aritmia cardiaca, come prolungamento del 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 determinato un aumento di 2-3 volte nei livelli sierici del metabolita acido di terfenadina e prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno portato ad alcun effetto clinicamente rilevabile. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

Alcaloidi dell'ergot

Segnalazioni di post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta della segale cornuta caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti tra cui il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina e questi farmaci è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Midazolam orale

Quando midazolam è stato somministrato in associazione con compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 7 volte dopo somministrazione orale di midazolam. La somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché queste statine sono metabolizzate in modo estensivo dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con la claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica che aumenta il rischio di miopatia, incluso rhabdomiolisi. Sono stati riportati rari casi di rhabdomiolisi anche nei pazienti che assumevano queste statine in concomitanza con claritromicina. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento.

Si deve prestare 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 della statina. L'uso di una statina non dipende dal metabolismo

dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) può essere considerato. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla claritromicina

I medicinali che sono induttori del CYP3A (per esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, Erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può portare a livelli sub-terapeutici di claritromicina che porta ad una diminuita efficacia. Inoltre, potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore CYP3A, che potrebbe essere aumentato a causa della inibizione di CYP3A da claritromicina (vedere le informazioni del prodotto pertinenti all'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato un aumento della rifabutina, e la diminuzione dei livelli sierici di claritromicina insieme ad un aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o sospettati di alterare la concentrazione di claritromicina nel circolo; può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o di prendere in considerazione dei trattamenti alternativi.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Induttori forti del sistema citocromo P 450, come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e quindi abbassare i livelli plasmatici di claritromicina, mentre aumentano quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico desiderato può essere compromesso durante la somministrazione concomitante degli induttori di claritromicina e degli enzimi. Una riduzione del 39% dell'AUC per claritromicina e un aumento del 34% dell'AUC per il metabolita attivo 14-idrossi sono stati osservati quando la claritromicina è stata utilizzata in concomitanza con l'induttore del CYP3A4 efavirenz. In tali circostanze, potrebbe essere necessario aumentare la dose di claritromicina e monitorare la sicurezza ed efficacia. Può essere necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4 perché i livelli potrebbero essere aumentati a causa della inibizione del CYP3A4 da parte della claritromicina (vedere le informazioni del prodotto pertinenti all'inibitore del CYP3A4 somministrato).

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, era aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il *Micobacterium Avium Complex* (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg/die e di claritromicina 500 mg due volte al giorno in 21 volontari sani ha portato ad aumenti nella concentrazione media di claritromicina minima allo stato stazionario (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) del 33% e 18% rispettivamente. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Nessun aggiustamento della dose di claritromicina è necessario.

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 determinato una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. La C_{max} della claritromicina aumentata del 31%, la C_{min} aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% con la somministrazione concomitante di ritonavir. Un'inibizione sostanzialmente completa della formazione di 14-OH-claritromicina è stata notata. A causa della grande finestra terapeutica della claritromicina, nessuna riduzione del dosaggio dovrebbe essere necessaria in pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con danno renale, i seguenti aggiustamenti posologici devono essere considerati: Per i pazienti con CL_{CR} 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 con ritonavir.

Simili aggiustamenti del dosaggio devono essere considerati in pazienti con ridotta funzionalità renale quando il ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della proteasi di HIV, inclusi atazanavir e saquinavir (vedi sezione sottostante, interazioni farmacologiche Bi-direzionale).

Effetti della claritromicina su altri prodotti medicinali

Interazioni da CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per inibire CYP3A, e un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che potrebbe aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e avversi del farmaco concomitante. La claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri farmaci noti per essere substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato di CYP3A ha uno stretto margine di sicurezza (ad esempio, carbamazepina) e/o il substrato è ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Aggiustamenti del dosaggio possono essere considerati, e, quando possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP3A devono essere monitorati attentamente nei pazienti che ricevono contemporaneamente la claritromicina.

In alternativa il trattamento con questi medicinali può essere interrotto durante quello con claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti o sospettati di essere metabolizzati dal stesso isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, domperidone, alcaloidi della segale, ibrutinib, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. warfarin, rivaroxaban, apixaban, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (es. quetiapina) pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questo elenco non è esaustivo. I medicinali che interagiscono con meccanismi simili attraverso altri isoenzimi del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiarritmici

Ci sono state segnalazioni di post-marketing di torsioni di punta che si verificano con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Gli elettrocardiogrammi devono essere monitorati per il prolungamento del QT durante la co-somministrazione di claritromicina con questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia in caso di somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide. Pertanto, i livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati durante la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide.

Lomitapide

La co-somministrazione di claritromicina con lomitapide è controindicata a causa del potenziale aumento marcato delle transaminasi (vedere paragrafo 4.3).

Ipoglicemizzanti orali/insulina

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

Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)

Il DOAC dabigatran è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina è co-somministrata con questi agenti, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Omeprazolo

La claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in combinazione con omeprazolo (40 mg/die) in soggetti adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di omeprazolo sono aumentate (C_{max} , AUC_{0-24} , e $t_{1/2}$ aumentato del 30%, 89% e 34%, rispettivamente), con la somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio nelle 24 ore del pH gastrico 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

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi è metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, e il CYP3A può essere inibito dalla claritromicina somministrata contemporaneamente. La co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil potrebbe probabilmente risultare in un aumento dell'esposizione dell'inibitore della fosfodiesterasi. La riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil deve essere presa in considerazione quando questi farmaci sono co-somministrati con la claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che vi è stato un aumento modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0,05$) di teofillina in circolo o dei livelli di carbamazepina, quando uno di questi farmaci è stato somministrato in concomitanza con la claritromicina. Può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Tolterodina

La via principale del metabolismo di tolterodina è tramite l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme della popolazione priva di CYP2D6, il percorso individuato del metabolismo è attraverso il CYP3A. In questo sottogruppo della popolazione, l'inibizione del CYP3A comporta una concentrazione sierica significativamente più alta di tolterodina. Una riduzione del dosaggio di tolterodina può essere necessaria in presenza di inibitori del CYP3A, come la claritromicina, nella popolazione di metabolizzatori lenti del CYP2D6.

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

Quando il midazolam è stato co-somministrato con compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam. Se il midazolam per via endovenosa è co-somministrato con la claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per permettere un aggiustamento della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una 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 sono metabolizzate dal CYP3A, tra cui il triazolam e l'alprazolam. Per le benzodiazepine che non sono dipendenti dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile un'interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e di effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio, sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. È suggerito il monitoraggio del paziente, per aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

Altre interazioni tra farmaci

Colchicina

La colchicina è un substrato sia per CYP3A che per il trasportatore efflusso, P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina e gli altri macrolidi sono noti inibire CYP3A e PGP. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione della Pgp e / o di CYP3A da claritromicina può portare ad una maggiore esposizione alla colchicina. La

somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Digossina

La digossina è pensata per essere un substrato per il trasportatore di efflusso, P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrati assieme, l'inibizione del Pgp da claritromicina può portare ad una maggiore esposizione alla digossina. Concentrazioni elevate di digossina nel siero in pazienti trattati con claritromicina e digossina in concomitanza sono stati segnalate anche nella sorveglianza post-marketing. Alcuni pazienti hanno presentato sintomi clinici compatibili con la tossicità da digossina, tra cui le aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni di digossina nel siero devono essere attentamente monitorate mentre i pazienti sono in trattamento con digossina e claritromicina simultaneamente.

Zidovudina

La simultanea somministrazione orale di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può determinare una diminuzione della concentrazione della zidovudina allo stadio stazionario. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina per consentire un intervallo di 4 ore tra ogni farmaco. Questa interazione non si verifica in pazienti pediatrici affetti da HIV che assumono la claritromicina in sospensione con zidovudina o dideossiinosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazione degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina con farmaci che non si pensava fossero metabolizzati dal CYP3A (ad esempio fenitoina e valproato). Sono raccomandate le determinazioni dei livelli plasmatici di questi farmaci quando somministrati in concomitanza con la claritromicina. Sono stati riportati aumenti dei livelli plasmatici.

Interazioni farmacologiche bi-direzionali

Atazanavir

Sia la claritromicina che l'atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A, ed è evidente una interazione farmacologica bi-direzionale. La co-somministrazione 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 alla claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% nell'AUC di atazanavir. A causa della grande finestra terapeutica della claritromicina, nessuna riduzione del dosaggio dovrebbe essere necessaria in pazienti con normale funzione renale. Per i pazienti con funzione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% utilizzando una formulazione adeguata claritromicina. Dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno non devono essere co-somministrate con inibitori delle proteasi.

Calcio-antagonisti

Si consiglia cautela nell'uso concomitante di claritromicina e calcio-antagonisti metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come dei calcio-antagonisti può aumentare a causa dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica sono stati osservati in pazienti che assumevano claritromicina e verapamil in concomitanza.

Itraconazolo

Sia la claritromicina che l'itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A, portando ad una interazione farmacologica bidirezionale. La claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono contemporaneamente itraconazolo e claritromicina devono essere strettamente

monitorati per segni o sintomi di effetti farmacologici aumentati o prolungati.

Saquinavir

Sia la claritromicina che saquinavir sono substrati e inibitori del CYP3A, ed è evidente una interazione farmacologica bi-direzionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule di gelatina molli, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato allo stadio stazionario valori di AUC e C_{max} di saquinavir che erano 177% e 187% superiori a quelli osservati con solo saquinavir. I valori di AUC e C_{max} della claritromicina sono stati circa il 40% superiori a quelli osservati con solo claritromicina. Nessun aggiustamento della dose è richiesto quando i due farmaci sono somministrati per un tempo limitato alle dosi / formulazioni studiate.

Le osservazioni degli studi di interazione farmacologica con la formulazione in capsule di gelatina molli possono non essere rappresentative degli effetti osservati con il saquinavir capsule di gelatina dura. Le osservazioni di studi di interazione farmacologica effettuati con saquinavir da solo possono non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia saquinavir / ritonavir. Quando saquinavir è somministrato in associazione con ritonavir, occorre tenere in considerazione gli effetti potenziali di ritonavir sulla claritromicina (vedere paragrafo 4.5: Ritonavir).

I pazienti che assumono contraccettivi orali devono essere allertati che, nel caso in cui si manifesti diarrea, vomito o metrorragia, vi è la possibilità che la contraccezione non sia efficace.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso della claritromicina durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base dei risultati variabili ottenuti da studi su animali e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale non può essere esclusa. Alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto all'assenza di uso di antibiotici o all'uso di altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di gravi malformazioni congenite con l'uso di macrolidi, compresa la claritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti. Pertanto, l'uso durante la gravidanza non è raccomandato, senza un'attenta valutazione rischio/beneficio.

Allattamento

La sicurezza dell'uso della claritromicina durante l'allattamento al seno dei neonati non è stata stabilita. La claritromicina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceverebbe circa l'1,7% della dose materna di claritromicina aggiustata per il peso.

Fertilità

Nel ratto, gli studi di fertilità non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono disponibili dati sull'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare o usare macchine. Possibili capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che possono verificarsi con il farmaco, devono essere presi in considerazione dai pazienti prima di guidare o usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni più frequenti e i comuni eventi avversi correlati alla terapia con claritromicina sia per adulti che per bambini sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e alterazione del

gusto. Queste reazioni avverse sono generalmente di lieve intensità e sono in armonia con il noto profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidi. (vedi sezione b del paragrafo 4.8).

Non vi era alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici tra i pazienti con o senza infezioni da micobatteri preesistenti.

b. Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

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

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 ($\geq 1 / 100$ a $<1 / 10$), non comune ($\geq 1 / 1,000$ a $<1 / 100$), molto raro ($<1 / 10000$) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-marketing; non possono essere definite sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità quando la gravità può essere accertata.

Classe di organi e sistemi	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota*
Infezioni ed infestazioni		Candidosi, infezioni vaginali		Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia ¹ , eosinofilia ¹		Agranulocitosi, trombocitopenia,
Disturbi del sistema immunitario ⁵		Ipersensibilità		Reazioni anafilattiche, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, diminuzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia	Incubi notturni	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali, manie
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, mal di testa	Capogiro, sonnolenza ² , tremore		Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, problemi di udito, tinnito		Sordità
Patologie cardiache		Tracciato QT dell'elettrocardiogramma prolungato,		Torsioni di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione

		palpitazioni		ventricolare
Patologie vascolari				Emorragia
Patologie gastrointestinali	Diarrea ³ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Gastriti, stomatite, glossite, distensione addominale ¹ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza		Pancreatite acuta, decolorazione della lingua, decolorazione dei denti
Patologie epatobiliari	Test anormali della funzionalità epatica	Colestasi ¹ , epatite ¹ , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento del gammaglutamil transferasi ¹		Insufficienza epatica, ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi	Prurito, orticaria		Reazioni avverse cutanee severe (SCAR), (p. es. pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN), eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Rabdomiolisi ⁴ , miopatia
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere ¹ , astenia, dolore toracico ¹ , brividi ¹ , fatica ¹		

Esami diagnostici	Urea nel sangue elevata	Aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue ¹ , aumento della lattato diidrogenasi del sangue ¹		Aumento del rapporto internazionale normalizzato, prolungamento del tempo di protrombina, anomalo colore delle urine
-------------------	-------------------------	---	--	--

¹ ADR segnalate solo per la formulazione di compresse a rilascio immediato.

³ vedere paragrafo a)

^{2,4} Vedere paragrafo c)

** Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina*

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In alcune delle segnalazioni di rabdomiolisi, la claritromicina è stata somministrata in concomitanza con le statine, fibrati, la colchicina o allopurinolo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio, sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per aumento degli effetti farmacologici al SNC (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione speciale: Reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo e)

d. Popolazione pediatrica

Gli studi clinici sono stati condotti con la claritromicina sospensione pediatrica nei bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto, i bambini sotto i 12 anni devono usare claritromicina sospensione pediatrica.

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere le stesse degli adulti.

e. Altri gruppi speciali

Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti con AIDS e in altri pazienti immunocompromessi trattati con dosi più alte di claritromicina per lunghi periodi di tempo per le infezioni da micobatteri, è stato spesso difficile distinguere gli eventi avversi eventualmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni alla base della malattia del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o malattie intercorrenti.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse più frequentemente riportate da parte dei pazienti trattati con dosi giornaliere totale di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono stati: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzioni cutanee, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento della glutammico ossalacetico transaminasi sierica (SGOT) e siero glutammico piruvato transaminasi (SGPT). Ulteriori eventi a bassa frequenza compresa dispnea, insonnia e secchezza delle fauci. Le incidenze erano comparabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente di circa 3-4 volte più frequenti per quei pazienti che hanno ricevuto una dose totale giornaliera di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi, le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte da analisi di questi valori al di fuori del livello gravemente anormale (e cioè il limite estremo alto o basso) per la prova specificata. Sulla base di tali criteri, circa il 2% - 3% di quei pazienti che hanno ricevuto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina ogni giorno avevano livelli elevati gravemente anormali di SGOT e SGPT, e anormalmente bassi delle cellule bianche del sangue e la conta piastrinica. Una percentuale inferiore di pazienti in questi due gruppi di dosaggio ha avuto anche elevati livelli di azoto ureico ematico. Incidenze leggermente superiori dei valori anomali sono state osservate per i pazienti che hanno ricevuto 4000 mg al giorno per tutti i parametri ad eccezione delle cellule bianche del sangue.

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

Alcune segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina possono produrre sintomi gastrointestinali. Un paziente con anamnesi di disturbi bipolari ha ingerito 8 g di claritromicina mostrando stato mentale alterato, comportamento paranoide, ipopotassiemia ed ipossiemia.

Trattamento

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con l'eliminazione rapida del farmaco non assorbito con lavanda gastrica e con misure di supporto. Come per gli altri macrolidi non ci si aspetta che i livelli sierici della claritromicina siano influenzati in modo apprezzabile dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: antibatterico per uso sistemico: macrolide.

Codice ATC: J01FA09

Meccanismo d'azione:

La claritromicina è un derivato semi-sintetico dell'eritromicina A. Essa esercita la sua azione antibatterica legandosi alla sub-unità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e bloccando la sintesi delle proteine. È estremamente potente contro un'ampia varietà di organismi sia Gram-positivi che Gram-negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Le concentrazioni minime inibenti (MIC) della claritromicina sono generalmente due volte più basse delle MIC dell'eritromicina. Anche il 14-idrossi-metabolita della claritromicina esplica un'attività antimicrobica.

Anche il metabolita 14-idrossi della claritromicina ha azione antimicrobica. La MIC di questo metabolita è uguale o due volte maggiore di quella del composto originario, eccetto che per l'*H. influenzae* dove il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo.

Breakpoints

I seguenti breakpoint per claritromicina, che separano gli organismi sensibili da quelli resistenti, sono stati stabiliti dalla European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microorganismo	Suscettibilità	Resistenza
15	15	

<i>Streptococcus</i> spp.	0.25 µg/ml	0.5 µg/ml
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 µg/ml	0.5 µg/ml

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie, pertanto informazioni locali sulla sensibilità sono desiderabili, particolarmente nel trattamento di infezioni gravi. Le seguenti informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulla probabilità che un organismo sia sensibile alla claritromicina. Quando l'intervallo di resistenza è noto per variare considerevolmente nell'ambito della Comunità Europea questo fatto viene mostrato nella tabella 2.

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-negativi <i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi anaerobi <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Altri microrganismi <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Organismi aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-sensibile) <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-resistente)* <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Organismi aerobici Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i> ●

* La resistenza ai macrolidi dello stafilococco aureo resistente alla meticillina (MRSA) è comunemente superiore al 50% nella Comunità Europea ed in alcune aree riguarda quasi tutti i ceppi.

● le specie possono essere di sensibilità intermedia alla claritromicina e possono anche acquisire una resistenza di alto livello ai macrolidi.

Resistenza

I meccanismi di resistenza verso i macrolidi comprendono alterazioni del sito bersaglio dell'antibiotico o sono basati su modifiche dell'antibiotico e/o alterazioni del suo efflusso attivo. Lo sviluppo della resistenza può essere mediato via cromosomi o plasmidi, può essere indotto o essere costitutivo. I batteri resistenti ai macrolidi generano enzimi che portano alla metilazione

dell'adenina residuale nell'RNA ribosomiale e di conseguenza ad un'inibizione del legame dell'antibiotico con il ribosoma.

I batteri resistenti ai macrolidi mostrano generalmente una resistenza crociata ai lincosamidi ed alla streptogramina B sulla base di una mutazione del sito di legame ribosomiale. La claritromicina è catalogata tra i forti induttori di questo enzima, inoltre i macrolidi hanno un'azione batteriostatica attraverso l'inibizione della peptil-transferasi dei ribosomi.

Una resistenza crociata esiste tra claritromicina, eritromicina ed azitromicina. Gli stafilococchi resistenti alla meticillina e lo streptococcus pneumoniae resistente alla penicillina sono resistenti ai macrolidi come la claritromicina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Helicobacter pylori è associato alla malattia peptica acida che comprende la malattia ulcerosa duodenale e la malattia ulcerosa gastrica in cui circa il 95% e il 80% dei pazienti, rispettivamente, sono infettati con l'agente. *H. pylori* è anche implicato come un fattore importante nel contributo allo sviluppo della recidiva dell'ulcera gastrica in tali pazienti.

Claritromicina è stata usata in un discreto numero di pazienti in altri schemi terapeutici. Possibili interazioni cinetiche non sono state pienamente investigate. Questi schemi terapeutici sono:

Claritromicina più tinidazolo e omeprazolo, claritromicina più tetraciclina, bismuto subsalicilato e ranitidina, claritromicina più solo ranitidina.

Studi clinici con l'uso di vari differenti schemi terapeutici di eradicazione di *H. pylori* hanno dimostrato che l'eradicazione di *H. pylori* previene le recidive delle ulcere.

Dopo somministrazione orale in forma di compresse, la claritromicina viene assorbita rapidamente ed ampiamente dal tratto gastrointestinale. Il metabolita microbiologicamente attivo, 14-idrossiclaritromicina, si forma per metabolismo di primo passaggio. Claritromicina compresse può essere somministrata indipendentemente dai pasti poiché il cibo non ne altera la biodisponibilità. Il cibo ritarda lievemente l'inizio dell'assorbimento e della formazione del 14-idrossimetabolita. La farmacocinetica della claritromicina non è lineare, tuttavia lo stato stazionario viene raggiunto entro 2 giorni di somministrazione. A 250 mg due volte al giorno il 15-20% del farmaco viene escreto immodificato nelle urine. Con un dosaggio di 500 mg due volte al giorno l'escrezione urinaria è maggiore (circa il 36%). La 14-idrossiclaritromicina è il maggior metabolita urinario e rappresenta circa il 10-15% della dose. La maggior parte della dose rimanente viene eliminata con le feci, principalmente attraverso la bile. Il 5-10% della sostanza originale si trova nelle feci.

Quando la claritromicina 500 mg viene somministrata tre volte al giorno le concentrazioni plasmatiche di claritromicina aumentano rispetto al dosaggio di 500 mg due volte al giorno.

Claritromicina raggiunge concentrazioni tissutali che sono parecchie volte superiori ai livelli di farmaco presente nel plasma sanguigno. Elevati livelli di claritromicina sono stati trovati nei tessuti delle tonsille ed in quelli polmonari. Ai livelli terapeutici l'80% della claritromicina è legato alle proteine plasmatiche.

Claritromicina penetra anche nel muco gastrico. I livelli di claritromicina nel muco e nel tessuto gastrico sono più elevati quando la claritromicina viene somministrata assieme all'omeprazolo rispetto a quando viene somministrata da sola.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi in acuto nel topo e nel ratto la dose letale mediana è risultata maggiore della dose massima somministrabile (5g/kg).

In studi con dosi ripetute, la tossicità è risultata correlata alla dose, alla durata del trattamento ed alla specie. I cani risultarono più sensibili dei primati e dei ratti. I segni clinici maggiori a dosi tossiche comprendono emesi, debolezza, ridotta assunzione di cibo, aumento di peso, scialorrea, disidratazione e iperattività. In tutte le specie, a dosi tossiche, il fegato fu il primo organo bersaglio. Epatotossicità è risultata evidenziabile da aumenti precoci dei test di funzionalità epatica. La sospensione del farmaco generalmente porta ad un ritorno a valori normali o ad una tendenza alla normalizzazione. Altri tessuti comunemente meno colpiti sono stomaco, timo ed altri tessuti linfatici ed i reni. A dosi quasi terapeutiche iniezione congiuntivale e lacrimazione sono comparse solo nei cani. A dosi massive di 400 mg/kg/die, alcuni cani e scimmie hanno sviluppato opacità corneale e/o edema.

Studi sulla fertilità e la riproduzione nel ratto non hanno mostrato effetti avversi. Studi di teratogenesi nel ratto (Wistar per os e Sprague-Dawley per os e e.v.), nel coniglio New Zealand White ed in scimmie Cynomolgous non sono riusciti a dimostrare alcuna teratogenicità della claritromicina. Tuttavia un ulteriore studio simile in ratti Sprague-Dawley ha documentato una bassa incidenza (6%) di anomalie cardiovascolari che sono risultate dovute ad espressione spontanea di mutamenti genetici. Due studi nel topo hanno rivelato una incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi e perdite di embrioni sono state osservate nelle scimmie ma solo a livelli di dosi che erano chiaramente tossici per le madri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Povidone
Silice colloidale anidra
Acido stearico
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 3 (E464)
Idrossi-propilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1520)
Vanillina
Giallo di chinolina (E104)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Blisters PVdC - PVC/Alluminio: 3 anni
Flaconi HDPP: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVdC/PVC/Alluminio in astucci di cartone (per ciascuno Stato può essere richiesta la confezione a calendario o con blister monodose).

Flaconi in HDPP con tappo in PE (con dosatore opzionale in Polietilene del contenuto).

Confezioni da: 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 42, 50, 60, 100, 250, 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

250 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516010

250 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516022

250 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516034

250 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516046

250 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516059

250 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516061

250 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516073

250 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516085

250 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516097

250 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516109

250 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516111

250 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516123

250 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516135

250 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516147

250 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516150

250 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516162

250 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516174

250 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516186

250 mg compresse rivestite con film 4 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516198

250 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore HDPP

AIC n. 037516200
250 mg compresse rivestite con film 7 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516212
250 mg compresse rivestite con film 8 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516224
250 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516236
250 mg compresse rivestite con film 12 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516248
250 mg compresse rivestite con film 14 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516251
250 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516263
250 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516275
250 mg compresse rivestite con film 24 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516287
250 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516299
250 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516301
250 mg compresse rivestite con film 42 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516313
250 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516325
250 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516337
250 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516349
250 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516352
250 mg compresse rivestite con film 500 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516364
500 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516376
500 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516388
500 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516390
500 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516402
500 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516414
500 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516426
500 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516438
500 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516440
500 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516453
500 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516465
500 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516477
500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516489
500 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister PVDC/PVC/AL

AIC n. 037516491
500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516503
500 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516515
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516527
500 mg compresse rivestite con film 250 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516539
500 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PVDC/PVC/AL
AIC n. 037516541
500 mg compresse rivestite con film 4 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516554
500 mg compresse rivestite con film 6 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516566
500 mg compresse rivestite con film 7 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516578
500 mg compresse rivestite con film 8 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516580
500 mg compresse rivestite con film 10 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516592
500 mg compresse rivestite con film 12 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516604
500 mg compresse rivestite con film 14 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516616
500 mg compresse rivestite con film 20 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516628
500 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516630
500 mg compresse rivestite con film 24 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516642
500 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516655
500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516667
500 mg compresse rivestite con film 42 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516679
500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516681
500 mg compresse rivestite con film 60 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516693
500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516705
500 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516717
500 mg compresse rivestite con film 500 compresse in contenitore HDPP
AIC n. 037516729

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

Data di prima autorizzazione: 3 Novembre 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 7 Ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO