

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Claritromicina Mylan Generics Italia 500 mg compresse a rilascio modificato.

2. Composizione Qualitativa e Quantitativa

Ciascuna compressa contiene 500 mg di claritromicina come claritromicina citrato.

Eccipienti: ciascuna compressa contiene 283,1 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse a rilascio modificato.

Compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film della lunghezza di $19,15 \pm 0,2$ mm, larghezza $8,95 \pm 0,2$ mm con entrambi i lati lisci. e spessore $7,55 + 0,2$ mm con entrambi i lati piatti

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Claritromicina Mylan Generics Italia è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni causate da batteri sensibili alla claritromicina, (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Esacerbazione batterica acuta della bronchite cronica.
- Polmonite acquisita in comunità da lieve a moderata
- Sinusite batterica acuta
- Faringite batterica

- Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata, per esempio follicolite, cellulite ed erisipela.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

La dose usuale consigliata di Claritromicina Mylan Generics Italia negli adulti è di una compressa a rilascio modificato da 500 mg al giorno da assumersi con i pasti.

Nei casi di infezioni gravi, la dose può essere aumentata fino a 2 compresse da 500 mg a rilascio modificato al giorno da assumersi in un'unica somministrazione.

Le compresse devono essere prese alla stessa ora ogni giorno. Le compresse devono essere ingerite intere.

La durata usuale del trattamento è 7 - 14 giorni.

Nei bambini oltre i 12 anni di età:

Come per gli adulti.

Anziani:

Come per gli adulti. (In caso di compromissione renale vedere qui di seguito ed al paragrafo 4.3).

Nei bambini al di sotto dei 12 anni di età:

Claritromicina Mylan Generics Italia nella forma farmaceutica in compresse non è adatta per i bambini al di sotto di 12 anni di età o con peso corporeo inferiore a 30 kg. Altre forme farmaceutiche sono più adatte per questi pazienti.

Gli studi clinici sono stati condotti usando 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 (granuli per sospensione orale). Non ci sono dati sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione claritromicina IV in pazienti con meno di 18 anni di età.

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 30 mL / min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, cioè 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. Il trattamento non deve essere continuato oltre 14 giorni in questi pazienti. Poiché la compressa non può essere divisa, la dose non può essere ridotta da 500 mg al giorno, Claritromicina compresse a rilascio modificato non deve essere utilizzata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

L'uso di Claritromicina Mylan Generics Italia non è raccomandato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

4.3. Controindicazioni

La claritromicina è controindicata in pazienti con ipersensibilità nota agli antibiotici macrolidi o ad uno qualunque degli eccipienti..

Poiché la dose non può essere ridotta rispetto ai 500 mg al giorno, Claritromicina Mylan Generics Italia compresse a rilascio modificato è controindicata in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. Tutte le altre formulazioni possono essere utilizzate in questa popolazione di pazienti.

È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimozone, terfenadina, in quanto questa può causare il prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata, in quanto ciò può causare tossicità da ergot

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

La claritromicina non deve essere usata in concomitanza con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), lovastatina o simvastatina, a causa del rischio di rhabdomiolisi. Il trattamento con questi agenti deve essere interrotto durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.4).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipopotassiemia (rischio di prolungamento del tempo del QT).

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

La claritromicina è principalmente escreta dal fegato. Pertanto, si deve usare cautela nel somministrare l'antibiotico a pazienti con alterata funzionalità epatica. Cautela deve essere esercitata anche quando si somministra claritromicina a pazienti con insufficienza renale da moderata a grave.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una preesistente malattia epatica o possono aver assunto altri medicinali epatotossici. I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico in caso di segni e sintomi di patologie epatiche, come l'anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

La colite pseudomembranosa è stata riportata 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 clostridium difficile (CDAD) è stata riportata con l'uso di quasi tutti gli antibatterici tra cui la claritromicina, e può variare nella gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, che può portare alla proliferazione di C. difficile. CDAD deve essere considerata in tutte le pazienti che presentano diarrea dopo l'uso dell'antibiotico. Un'attenta anamnesi è necessaria se CDAD si è manifestata per oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici. Pertanto, l'interruzione della terapia con claritromicina deve essere considerata a prescindere dalla indicazione. Le analisi microbiologiche devono essere eseguite e un adeguato trattamento iniziato. I farmaci che inibiscono la peristalsi dovrebbero essere evitati.

L'esacerbazione dei sintomi di miastenia grave sono stati riportati in pazienti in terapia con claritromicina.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di claritromicina e la colchicina, soprattutto negli anziani, alcune delle quali si sono verificate nei pazienti con insufficienza renale. Decessi sono stati segnalati in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). Se è necessaria la somministrazione concomitante di colchicina e claritromicina, i pazienti devono essere monitorati per sintomi clinici di tossicità colchicina.

Si raccomanda cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina con altri medicinali ototossici, in particolare con gli aminoglicosidi. Il monitoraggio della funzione uditiva e vestibolare deve essere effettuato durante e dopo il trattamento.

A causa del rischio di prolungamento del QT, la claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, ipomagnesiemia, bradicardia (<50 bpm), o quando co-somministrata con altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento del QT congenito o documentato acquisito o storia di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.3).

Polmonite: In vista della crescente resistenza dello Streptococcus pneumoniae ai macrolidi, è importante che siano eseguiti i test di sensibilità 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 causate molto spesso da Staphylococcus e Streptococcus pyogenes, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi. Pertanto, è importante che siano effettuati i test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possono essere utilizzati (es. allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di scelta. Attualmente, i macrolidi sono considerati solo di svolgere un ruolo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli, come

quelli causati da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), *acne vulgaris*, e erisipela e in situazioni in cui il trattamento con penicillina non può essere utilizzato.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acute, come l'anafilassi, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, la terapia con claritromicina deve essere interrotta immediatamente ed il trattamento appropriato deve essere urgentemente instaurato.

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

Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi: l'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Come con altri macrolidi, la claritromicina è stata segnalata per aumentare le concentrazioni di inibitori della HMG-CoA reduttasi (vedere paragrafo 4.5). Sono stati riportati rari casi di rhabdomiolisi in pazienti che assumono questi farmaci in concomitanza. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Sono stati riportati rari casi di rhabdomiolisi anche in pazienti in trattamento con atorvastatina o rosuvastatina in concomitanza con claritromicina. Quando atorvastatina o rosuvastatina vengono utilizzate con la claritromicina, devono essere somministrate nella dose più bassa possibile. Deve essere considerato l'aggiustamento della dose di statina o l'impiego di una statina che non dipende dal metabolismo di CYP3A (ad esempio, fluvastatina o pravastatina).

Ipoglicemizzanti orali / Insulina: L'uso concomitante di claritromicina e ipoglicemizzanti orali e/o insulina può causare ipoglicemia significativa. Con alcuni farmaci ipoglicemizzanti come nateglinide, pioglitazone, rosiglitazone e repaglinide, può essere coinvolta l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e può causare ipoglicemia quando vengono usati contemporaneamente. E' raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Anticoagulanti orali: Vi è il rischio di emorragie gravi ed aumenti significativi nel Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina viene somministrata insieme a warfarin (vedere paragrafo 4.5). I tempi di protrombina e l'INR devono essere frequentemente monitorati mentre i pazienti ricevono la claritromicina e anticoagulanti orali contemporaneamente.

Si può scegliere l'uso di qualsiasi terapia antibiotica, come la claritromicina, per trattare l'infezione da *H. pylori* per organismi resistenti ai farmaci.

L'uso a lungo termine, come con altri antibiotici, può portare alla colonizzazione con aumento del numero di batteri non sensibili e funghi. Se si verificano superinfezioni, deve essere istituita una terapia appropriata.

Attenzione deve essere prestata anche alla possibilità di resistenza incrociata tra la claritromicina e altri farmaci macrolidi, così come la lincomicina e la clindamicina.

Claritromicina Mylan Generics Italia contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio deficit di Lapp lattasi, o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Sono stati riportati elevati livelli di cisapride in pazienti che ricevono claritromicina e cisapride in concomitanza. Ciò può causare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache comprese tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati nei pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e

pimozide (vedere paragrafo 4.3).

E' stato segnalato che i macrolidi modificano il metabolismo di terfenadina con conseguente aumento dei livelli di terfenadina che è stata occasionalmente associata con aritmie cardiache, 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 della terfenadina e prolungamento dell'intervallo QT, i quali non hanno portato ad alcun effetto clinicamente rilevante. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

Ergotamina/Diidroergotamina

Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata con tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina e questi farmaci è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Effetto di altri medicinali sulla claritromicina

I prodotti medicinali induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di S. Giovanni), possono indurre il metabolismo della claritromicina. Ciò può determinare livelli sub-terapeutici della claritromicina portando alla riduzione dell'efficacia. Inoltre, può essere necessario monitorare i livelli plasmatici degli induttori del CYP3A4, i quali possono essere aumentati a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte della claritromicina (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo al prodotto medicinale induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina porta una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della claritromicina ed a un aumento dei livelli plasmatici della rifabutina, e aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o sospetti per influenzare le concentrazioni di claritromicina circolante; potrebbe essere necessario procedere ad un aggiustamento della dose di claritromicina o potrebbe essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, e rifapentina

Forti induttori 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 quelle di 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Poiché l'attività microbiologica di claritromicina e di 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico desiderato può essere compromesso durante la somministrazione concomitante di claritromicina e degli induttori enzimatici.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14 OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento 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 ha determinato una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. La C_{max} di claritromicina è aumentata del 31%, la C_{min} è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% con la somministrazione concomitante di

ritonavir. Un'inibizione sostanzialmente completa della formazione della 14-OH-claritromicina è stata notata. A causa della grande finestra terapeutica della claritromicina, nessuna riduzione del dosaggio deve essere necessaria in pazienti con funzione renale normale. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza 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%. Non devono essere somministrate con ritonavir dosi di claritromicina superiori a 1 g/die.

Simili aggiustamenti della dose devono essere prese in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale quando il ritonavir è usato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori delle proteasi per l'HIV, incluso atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, interazioni farmacocinetiche bidirezionali).

Effetti della claritromicina sugli altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

La co-somministrazione di claritromicina, noto inibitore del CYP3A, e di un medicinale principalmente metabolizzato dal CYP3A può essere associata con un aumento nella concentrazione del farmaco che può aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli eventi avversi del medicinale concomitante.

La claritromicina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con altri medicinali che sono substrati per il CYP3A, soprattutto se il substrato CYP3A ha un ristretto margine di sicurezza (es. carbamazepina) e /o substrati che sono largamente metabolizzati da questo enzima.

Può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose e, quando possibile, le concentrazioni sieriche dei medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A devono essere monitorate attentamente in pazienti che ricevono la claritromicina contemporaneamente.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti o sospettati di essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi dell'ergot, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. warfarin), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. I medicinali che interagiscono con meccanismi simili attraverso altri isoenzimi all'interno del sistema del citocromo P450 includono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina e chinidina o disopiramide è stata associata con torsioni di punta. Durante co-somministrazione di claritromicina con questi medicinali devono essere monitorati gli elettrocardiogrammi per il prolungamento dell'intervallo QT. **I livelli plasmatici di quinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.**

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 di omeprazolo allo stadio stazionario 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 del pH gastrico nella media di 24 ore è stato di 5,2 quando l'omeprazolo è stato somministrato da solo e 5.7 quando l'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 contemporanea somministrazione di claritromicina. La co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil può probabilmente risultare in un aumento dell'esposizione dell'inibitore della fosfodiesterasi. La riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil deve essere considerata quando questi farmaci sono somministrati in associazione con la claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che vi è stato un aumento modesto ma statisticamente significativo (p 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 di popolazione, l'inibizione del CYP3A risultata in 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.

Triazolobenzodiazepine (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 di 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e 7 volte dopo somministrazione orale. La somministrazione concomitante di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. Se il midazolam per via endovenosa è co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per permettere un aggiustamento della dose. Le stesse precauzioni devono valere anche per altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, comprese il triazolam e l'alprazolam. Per le benzodiazepine, che non sono dipendenti dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile l'interazione clinicamente rilevante 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. Si suggerisce il monitoraggio del paziente, per aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

Verapamil

Ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e verapamil

Altre interazioni

Colchicina

La colchicina è un substrato sia del CYP3A che del trasportatore di efflusso glicoproteina P (Pgp). È noto che la claritromicina e altri macrolidi inibiscono il CYP3A e la Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione del CYP3A e/o del Pgp da parte della claritromicina può causare aumentata esposizione alla colchicina. Monitorare i pazienti per l'insorgenza di sintomi clinici di tossicità da colchicina (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

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

Zidovudina

La somministrazione orale simultanea di claritromicina compresse e zidovudina in 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 ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina per consentire un intervallo di 4 ore tra ogni medicinale. Questa interazione non si verifica in pazienti pediatrici affetti da HIV che assumono la claritromicina in sospensione con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazione farmacologica con inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina con medicinali che non si pensa siano metabolizzati dal CYP3A (es. fenitoina e valproato).

Si raccomanda la determinazione dei livelli sierici per questi medicinali se somministrati insieme alla claritromicina. È stato segnalato un aumento della concentrazione.

Interazioni farmacologiche bidirezionali:

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione alla 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC dell'atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessario procedere ad alcuna riduzione della dose nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

Itraconazolo

La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci: la claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina ed itraconazolo in concomitanza dovrebbero essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi del potenziamento e del prolungamento degli effetti farmacologici di questi farmaci.

Saquinavir

La claritromicina e il saquinavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli gelatinose, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e Cmax superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati con la somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e Cmax della claritromicina sono risultati superiori approssimativamente del 40% rispetto a quelli rilevati con la claritromicina in monoterapia.

Non è necessario un aggiustamento della dose quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate.

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

Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti somministrando saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Nel momento in cui venisse somministrato il saquinavir in concomitanza al ritonavir, si dovrebbe procedere a un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere sulla claritromicina.

4.6. Gravidanza e allattamento

La sicurezza della claritromicina durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Sulla base dei risultati variabili ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie, la possibilità di effetti indesiderati sullo sviluppo embrio-fetale non può essere esclusa. Pertanto, l'uso durante la gravidanza non è raccomandato, senza un'attenta valutazione rischio/benefici. La claritromicina è escreta nel latte materno umano.

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 veicoli o usare macchinari. Possibili capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che possono verificarsi con il medicinale, devono essere presi in considerazione dai pazienti prima di guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate 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 allineate al noto profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidi (vedere 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. Tabella riassuntiva 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 classificazione per sistemi organi 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 $<1/100$) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-marketing; non può essere stimata dai 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.

Classificazione e per sistemi e organi	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$),	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<u>Infezioni ed infestazioni</u>			<u>Cellulite¹, Candidosi, gastroenteriti², infezioni³, infezioni vaginali</u>	<u>Colite Pseudomembranosa, erisipela, eritrasma</u>
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>			<u>Leucopenia, neutropenia⁴, trombocitemia³, eosinofilia⁴</u>	<u>Agranulocitosi Trombocitopenia</u>
<u>Disturbi</u>			<u>Reazioni</u>	<u>Reazioni anafilattiche</u>

<u>Del sistema immunitario</u>			<u>anafilattoidi¹, ipersensibilità</u>	
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>			<u>Anoressia, diminuzione dell'appetito</u>	<u>Ipoglicemia⁶</u>
<u>Disturbi Psichiatrici</u>		<u>Insomnia</u>	<u>Ansia, nervosismo³, urla³</u>	<u>Disturbi psichici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali</u>
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		<u>Disgeusia, mal di testa, alterazione del gusto</u>	<u>Perdita di coscienza¹, discinesia¹, vertigini, sonnolenza⁷, tremore</u>	<u>Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			<u>Vertigini, problemi di udito, tinnito</u>	<u>Sordità</u>
<u>Patologie cardiache</u>			<u>Arresto cardiaco¹, fibrillazione atriale¹, elettrocardiogramma con QT prolungato⁸, extrasistole¹, palpitazioni</u>	<u>Torsione di punta⁸, tachicardia ventricolare⁸</u>
<u>Patologie vascolari</u>		<u>Vasodilatazione¹</u>		<u>Emorragia⁹</u>
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>			<u>Asma¹, epistassi², embolia polmonare¹</u>	
<u>Patologie gastrointestinali</u>		<u>Diarrea¹⁰, vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale</u>	<u>Esofagite¹, malattia da reflusso gastroesofageo², gastrite, proctalgia², stomatite, glossite, distensione addominale⁴, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza</u>	<u>Pancreatite acuta, decolorazione della lingua, decolorazione del dente</u>
<u>Patologie epatobiliari</u>		<u>Test anormali della funzionalità epatica</u>	<u>Colestasi⁴, epatite⁴, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento del gammaglutamiltransferasi⁴</u>	<u>Insufficienza epatica¹¹, Ittero epatocellulare</u>
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		<u>Eruzione cutanea, iperidrosi</u>	<u>Dermatite bollosa¹, prurito, orticaria, eruzione cutanea maculo-papulare³</u>	<u>Sindrome di Stevens-Johnson⁵, necrolisi epidermica tossica⁵, eruzione cutanea farmacologica con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne.</u>

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			<u>Spasmi muscolari³, rigidità muscolare¹, mialgia²</u>	<u>Rabdomiolisi^{2,12}, miopatia</u>
Patologie renali e urinarie			<u>Aumento della creatinina nel sangue¹, aumento dell'urea nel sangue¹</u>	<u>Insufficienza renale, nefrite interstiziale</u>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Flebite al sito di iniezione¹</u>	<u>Dolore al sito di iniezione¹, infiammazione al sito di iniezione¹</u>	<u>Malessere⁴, febbre³, astenia, dolore toracico⁴, brividi⁴, fatica⁴</u>	
Esami diagnostici			<u>Rapporto anormale albumina globulina¹, aumento della fosfatasi alcalina del sangue⁴, aumento della lattato diidrogenasi del sangue⁴</u>	<u>Aumento del rapporto internazionale normalizzato⁹, prolungato tempo della protrombina⁹, anomalo colore delle urine,</u>

¹ ADR riportate solo per la formulazione della polvere per soluzione per iniezione

² ADRs riportato solo per la formulazione di compresse a rilascio prolungato

³ ADR segnalate solo per la formulazione di Granuli per sospensione orale

⁴ ADR segnalate solo per la formulazione di compresse a rilascio immediato

^{5,8,10,11,12} vedi Sezione a)

^{6,7,9} Vedere la sezione c)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Flebite al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, dolore al sito di puntura del vaso, e infiammazione al sito di iniezione sono specifici della formulazione della claritromicina endovenosa.

In casi molto rari, è stata segnalata insufficienza epatica ad esito fatale e, in generale è stata associata con gravi malattie di base e / o medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

Una particolare attenzione deve essere prestata alla diarrea come la diarrea da Clostridium difficile (CDAD) che è stata riportata con l'uso di quasi tutti gli antibatterici tra cui la claritromicina, e può variare nella gravità da diarrea lieve a colite fatale (vedere paragrafo 4.4).

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e il trattamento appropriato deve essere urgentemente iniziato (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri macrolidi, prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsione di punta sono stati raramente riportati con claritromicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La colite pseudomembranosa è stata segnalata con quasi tutti gli antibatterici, tra cui la claritromicina, e può variare in intensità da lieve a pericolosa per la vita. Pertanto, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea a seguito della somministrazione di agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4).

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 tossicità da colchicina con l'uso concomitante di claritromicina e la colchicina, specialmente in anziani e / o pazienti con insufficienza renale, alcune con esito fatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con concomitanti agenti ipoglicemizzanti o insulina (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

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 sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Vi è il rischio di emorragia grave e aumenti significativi dell'INR e del tempo di protrombina quando la claritromicina è somministrata in associazione con il warfarin. L'INR e i tempi di protrombina devono essere frequentemente monitorati, mentre i pazienti stanno ricevendo la claritromicina e anticoagulanti orali contemporaneamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ci sono state rare segnalazioni di presenza di claritromicina compresse a rilascio modificato nelle feci, molte delle quali si sono verificate in pazienti con disturbi anatomici (comprese ileostomia o colostomia) o gastrointestinali funzionali con accorciato tempo di transito gastrointestinale. In diverse segnalazioni, sono stati ritrovati residui di compressa in seguito a diarrea. Si raccomanda che i pazienti che hanno presentato residui di compressa nelle feci e nessun miglioramento nella loro condizione devono passare ad una formulazione diversa di claritromicina (sospensione per esempio) o un altro antibiotico.

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. Non ci sono dati sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione claritromicina IV in pazienti con meno di 18 anni di età. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini devono essere le stesse degli adulti.

e. Altri gruppi speciali

Immunocompromessi

Nei pazienti con AIDS e 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 totali 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, 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 4000mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi, la valutazione 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% al 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 basso 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. Incidenza leggermente superiori di valori

anomali sono state osservate per i pazienti che hanno ricevuto 4000mg al giorno per tutti i parametri ad eccezione delle cellule bianche del sangue.

4.9 Sovradosaggio

Alcune segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può 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.

Le reazioni avverse che si accompagnano al sovradosaggio devono essere trattate con l'eliminazione rapida del medicinale non assorbito e misure di sostegno. 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.

In caso di sovradosaggio, la claritromicina IV (polvere per soluzione iniettabile) deve essere interrotta e tutte le altre misure adeguate di sostegno dovrebbero essere istituite.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classe terapeutica: anti-infettivi Codice ATC: J01F A09

Meccanismo d'azione:

La claritromicina è un antibiotico che appartiene alla classe degli antibiotici macrolidi. Essa esercita la sua azione antibatterica bloccando la sintesi delle proteine intracellulari dei batteri sensibili. Essa si lega alla sub-unità ribosomiale 50s dei batteri e ciò previene il trasporto degli aminoacidi attivati.

Anche il metabolita 14 (R)-idrossi della claritromicina, un prodotto del metabolismo del composto originario nell'uomo, ha azione antimicrobica.

Il metabolita è meno attivo del composto originario per molti organismi, incluso *Mycobacterium spp.* Un'eccezione è *H. influenzae* contro cui il metabolita è due volte più attivo del composto originario. La claritromicina in associazione con il metabolita ha mostrato un effetto additivo o sinergico dipendente dal ceppo sia *in vitro* che *in vivo*.

Relazione PK/PD

La claritromicina è ampiamente distribuita nei tessuti e nei liquidi corporei. A causa dell'alta penetrazione nei tessuti, le concentrazioni intracellulari sono più elevate delle concentrazioni sieriche.

I più importanti parametri farmacodinamici per valutare l'attività del macrolide non sono definitivamente stabiliti. Il tempo diviso la MIC (T/MIC) può essere meglio correlato con l'efficacia della claritromicina, tuttavia, poiché le concentrazioni di claritromicina raggiunte nei tessuti respiratori e nei liquidi del rivestimento epiteliale superano quelle nel plasma, l'uso di parametri basati sulle concentrazioni plasmatiche può non essere in grado di predire accuratamente la risposta alle infezioni delle vie respiratorie. Le concentrazioni di claritromicina nelle tonsille e nel tessuto polmonare *in toto* sono da 2 a 6 volte maggiori di quelle osservate nel siero. Le concentrazioni tissutali e sieriche osservate in studi con compresse a rilascio immediato sono riportate qui sotto

Concentrazione media di Claritromicina (250 mg due volte al giorno)		
Tipo di tessuto	Tessuto	Siero
Tonsille	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Polmone	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

La farmacocinetica delle compresse di claritromicina a rilascio modificato è stata studiata in adulti (fare riferimento al paragrafo 5.2) e confrontata con claritromicina 250 mg e 500 mg -compresse a rilascio immediato. L'entità dell'assorbimento – area sotto la curva (AUC) – è risultata equivalente quando sono state somministrate le stesse dosi giornaliere totali. Ci si

sarebbe aspettato che AUC equivalenti portassero a livelli nei tessuti equivalenti a quelli osservati con claritromicina compresse a rilascio immediato.

In uno studio in volontari sani è stato dimostrato che le concentrazioni di claritromicina nel liquido del rivestimento epiteliale, dopo somministrazione di una formulazione a rilascio modificato, sono rimaste al di sopra di 1 µg/ml per 24 ore e al di sopra di 10 µg/ml fino a 18 ore. Nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni di claritromicina nel liquido del rivestimento epiteliale erano circa 30 volte maggiori che nel plasma ed il rapporto sembrava indipendente dalla formulazione e dal tempo di valutazione. Per la formulazione a rilascio modificato è stata osservata una concentrazione massima tissutale oltre i 40 µg/ml, dimostrando l'esteso assorbimento della claritromicina nel tessuto polmonare. Questo livello è ampiamente superiore ai valori di MIC di tutti i comuni patogeni respiratori acquisiti in comunità.

La claritromicina si accumula ampiamente nei macrofagi alveolari (MA) con livelli di circa 100 – 600 volte maggiori di quelli nel plasma e da 4 a 18 volte maggiori di quelli del liquido del rivestimento epiteliale, nella maggior parte dei soggetti. Mentre le concentrazioni della 14(R)-idrossiclaritromicina nei MA non erano quantificabili in alcuni soggetti ed erano piuttosto variabili, i livelli di MA erano in genere simili per le compresse a rilascio modificato e a rilascio immediato. Le concentrazioni nei MA erano maggiori che in quelli del plasma, ma l'accumulo era minore per il metabolita che per la claritromicina.

Meccanismo di resistenza

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

Il legame ribosomiale degli antimicrobici è impedito mediante metilazione del ribosoma da parte di un enzima (*erm*). In alternativa un meccanismo di efflusso (*mef* o *msr*) può impedire all'antimicrobico di raggiungere l'obiettivo ribosomiale pompando l'antimicrobico fuori dalla cellula. Non sono stati identificati meccanismi di resistenza in *Moraxella* o *Haemophilus* spp. I meccanismi di resistenza ai macrolidi sono ugualmente efficaci contro i macrolidi 14- e 15- inclusa eritromicina, claritromicina, roxitromicina ed azitromicina. I meccanismi per la resistenza alla penicillina e per la resistenza ai macrolidi non sono correlati.

Si deve fare attenzione alla resistenza crociata *erm*-mediata tra macrolidi come claritromicina e lincosamidi come lincomicina e clindamicina.

La claritromicina antagonizza gli effetti batterici degli antibiotici beta-lattamici. Anche gli effetti della lincomicina e della clindamicina sono antagonizzati, almeno *in vitro*.

Valori soglia

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

Gli attuali valori soglia EUCAST sono i seguenti:

Valori soglia EUCAST: macrolidi, lincosamidi, streptogramine – Breakpoint clinici EUCAST del MIC 27-04-2010 (v. 1.1)

Valori soglia specie-specifici(S≤/R>)											Valori soglia non specie-specifici ^A S≤/R>		
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S.pneumoniae</i>	Altri streptococchi	<i>H.influenzae</i>	<i>M.cataractalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>		<i>N.meningitidis</i>	Gram-negativi anaerobici

Clarithromicina ^{B,C}	RD	--	--	--	1/2	--	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	IE	1/32 ^D	0.25/ 0.5	--	--	--	--	IE (insufficiente evidenza)
---------------------------------------	----	----	----	----	-----	----	--------------	--------------	----	-------------------	--------------	----	----	----	----	-----------------------------------

A: i valori soglia non specie-specifici sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione del MIC di una data specie. Essi sono da usare solo per le specie non menzionate nella tabella o nelle note a piè di pagina, tuttavia i dati farmacodinamici per il calcolo dei valori soglia non specie-specifici di macrolidi, lincosamine e streptogramine, non sono robusti, pertanto l'evidenza è insufficiente.

B: l'eritromicina può essere usata per determinare la sensibilità dei batteri elencati agli altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e roxitromicina)

D: la correlazione tra i MIC dei macrolidi per l'*H. influenzae* e l'esito clinico è debole. Pertanto i valori soglia per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati attribuiti in modo da catalogare come intermedio il tipo "wild" dell'*H. influenzae*

La claritromicina viene usata per l'eradicazione dell'*H. pylori*, è stata stabilita come valore soglia sensibile una concentrazione minima inibente (MIC) $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

La prevalenza delle percentuali di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate e sono desiderabili informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario deve essere ottenuto il consiglio di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità di un agente in almeno alcuni tipi di infezioni, sia discutibile.

Categoria 1: organismi sensibili		
Gram-positivi	Gram-negativi	Altri
Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus gruppo F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycobacterium pneumonia
Categoria 2: organismi per i quali la resistenza acquisita potrebbe essere problematica		
Staphylococcus aureus (resistente o sensibile* alla meticillina)+ Staphylococcus coagulasi negativo+ Streptococcus pneumoniae*+ Streptococcus pyogenes* Streptococcus gruppi B, C, G Streptococcus spp.		
Categoria 3: organismi con resistenza intrinseca		
Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa		

*. Specie contro le quali l'efficacia è stata dimostrata in sperimentazioni cliniche (se sensibili)

§ I valori soglia per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati attribuiti in modo da catalogare come intermedio il tipo "wild" dell'*H. influenzae*

+ Indica specie per le quali è stata osservata un'elevata incidenza di resistenza (cioè maggiore del 50%) in uno o più aree/paesi/regioni della Unione Europea.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

A seguito di multipli somministrazioni ripetute, è stato riscontrato un imprevisto accumulo leggero o assente e la metabolizzazione non è cambiata in nessuna specie.

Sulla base dei risultati di assorbimento equivalente sono applicabili *in vitro* e *in vivo* i seguenti dati della formulazione a rilascio modificato.

Distribuzione

In vitro: Studi *in vitro* hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 µg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 µg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici.

In vivo: In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo.

Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20.

Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500 mg/die di claritromicina a rilascio modificato, la concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario della claritromicina e della 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 µg/ml e 0,48 µg/ml. Quando la dose è stata aumentata fino a 1000 mg/die, i valori delle concentrazioni allo stato stazionario sono stati rispettivamente 2,4 µg/ml e 0,67 µg/ml.

Metabolismo

La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina.

L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore.

A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga.

Escrezione

L'escrezione per via urinaria ammonta a circa il 40% della dose di claritromicina. L'escrezione per via fecale ammonta a circa il 30%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi con dosi ripetute, la tossicità è risultata correlata alla dose e alla durata del trattamento.

L'organo bersaglio primario è il fegato in tutte le specie, con lesioni epatiche osservate nei cani e nelle scimmie dopo 14 giorni.

I livelli di esposizione sistemica associati con questa tossicità non sono noti ma dosi tossiche in mg/kg sono più elevate della dose raccomandata per il trattamento dei pazienti.

Non è stata mostrata evidenza del potenziale mutageno della claritromicina durante vari test *in vitro* ed *in vivo*.

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 ev), nel coniglio New Zealand White e 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.

Non sono stati riportati altri risultati considerati rilevanti per il trattamento dei pazienti alle dosi raccomandate.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Ipromellosa ftalato

Talco

Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento:

Opadry II giallo (31G52300) consistente in:

Ipromellosa 15cP (HPMC 2910) (E464)

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 4000

Talco (E553b)

Giallo chinolina lacca di alluminio (E104)

Macrogol/PEG 400

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC /PVdC/ /Alluminio contenenti 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30 e 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare

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

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio

“500 mg compresse a rilascio modificato” 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 040226019/M

“500 mg compresse a rilascio modificato” 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226021/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226033/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226045/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226058/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226060/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226072/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226084/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226096/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226108/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226110/M
“500 mg compresse a rilascio modificato” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 040226122/M

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Giugno 2011

10. Data di revisione del testo

Marzo 2012