

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLARITROL 500 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA–QUANTITATIVA

CLARITROL 500 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: claritromicina

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per tutte le forme farmaceutiche:

Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina.

Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette.

Inoltre, per CLARITROL 500 mg compresse rivestite con film:

Infezioni *microbatteriche*, localizzate o diffuse, sostenute da *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.

Infezioni localizzate dovute a *Mycobacterium chelonae*, *fortuitum* o *kansasii*.

La claritromicina, in presenza di riduzione dell'acidità gastrica, è indicata nell'eradicazione *dell'Helicobacter pylori*, producendo un conseguente decremento della ricorrenza dell'ulcera peptica.

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

La claritromicina è indicata negli adulti e nei bambini con più di 12 anni (solo compresse formulazioni per adulti)

La claritromicina è indicata nei bambini, dai 6 mesi ai 12 anni (sospensione pediatrica per uso orale)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Bambini di età inferiore ai 12 anni: l'uso di claritromicina compresse non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni.

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Quindi, nei bambini di età inferiore ai 12 anni, deve essere utilizzata la sospensione pediatrica di claritromicina (granuli per sospensione orale).

Bambini di età maggiore ai 12 anni: come per gli adulti.

La durata abituale del trattamento è da 6 a 14 giorni (formulazione solo per adulti)

La durata abituale del trattamento è da 5 a 10 giorni (formulazione in sospensione pediatrica)

Compresse rivestite con film:

La dose raccomandata di claritromicina nell'adulto è di 1 compressa da 250 mg ogni 12 ore. Nei casi di infezioni gravi il dosaggio può essere aumentato fino a 500 mg ogni 12 ore.

Nelle infezioni odontostomatologiche, la dose raccomandata è di 250 mg ogni 12 ore per una durata di 5 giorni.

Nei pazienti con infezioni da micobatteri, la dose di partenza è 500 mg due volte al giorno.

Se in 3-4 settimane non si verificano miglioramenti clinici o evidenze batteriologiche, la dose giornaliera può essere elevata a 1000 mg due volte al giorno.

La claritromicina può essere usata in combinazione con altri farmaci.

Si raccomanda, nel trattamento di infezioni diffuse da *Mycobacterium Avium Complex* in pazienti affetti da AIDS, di proseguire il trattamento fino all'ottenimento di risultati clinici o microbiologici e comunque a discrezione del medico curante.

Schema posologico nell'eradicazione *dell'Helicobacter pylori*:

Tripla terapia:

Claritromicina 500 mg due volte al giorno in associazione con amoxicillina 1000 mg due volte al giorno ed omeprazolo 20 mg al giorno per un periodo compreso tra 7 e 10 giorni.

Claritromicina 500 mg due volte al giorno in associazione con lansoprazolo 30 mg due volte al giorno ed amoxicillina 1000 mg due volte al giorno per 10 giorni.

Doppia terapia:

Claritromicina 500 mg tre volte al giorno in associazione con omeprazolo 40 mg al giorno per 14 giorni, seguiti da omeprazolo 20 mg o 40 mg al giorno per ulteriori 14 giorni.

Claritromicina 500 mg tre volte al giorno in associazione con lansoprazolo 60 mg al giorno per 14 giorni.

Una ulteriore soppressione della secrezione acida può essere richiesta per la riduzione dell'ulcera.

Claritromicina è stata usata inoltre anche nei seguenti schemi terapeutici:

- claritromicina + tinidazolo e omeprazolo o lansoprazolo
- claritromicina + metronidazolo e omeprazolo o lansoprazolo
- claritromicina + tetraciclina, bismuto subsalicilato, e ranitidina
- claritromicina + amoxicillina e lansoprazolo
- claritromicina + ranitidina bismuto citrato

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere dimezzata (per es. 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più severe). In questi pazienti il trattamento non deve essere prolungato oltre 14 giorni.

4.3 Controindicazioni

La claritromicina è controindicata nei pazienti con nota ipersensibilità alla claritromicina, agli altri antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- La somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata perché può provocare tossicità da ergot (vedere il paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante della claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina, poiché ciò può comportare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache che includono tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (*prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e documentato*) o di aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata in concomitanza a inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine) che sono largamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumento del rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
- Come altri potenti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in pazienti che stanno assumendo colchicina.
- La claritromicina non deve essere usata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in associazione con compromissione renale.
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, vedere il paragrafo 4.4)
- La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il medico non deve prescrivere claritromicina a donne in stato di gravidanza senza una valutazione approfondita del rapporto rischio/beneficio, in particolare durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

La claritromicina viene escreta principalmente attraverso il fegato. La claritromicina deve quindi essere somministrata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Si raccomanda cautela anche nella somministrazione di claritromicina a pazienti con compromissione della funzione renale di grado da moderato a severo e negli anziani (oltre i 65 anni).

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi pazienti possono avere sofferto di patologie epatiche pre-esistenti oppure possono avere assunto altri medicinali epatotossici. Ai pazienti deve essere consigliato di interrompere la terapia e contattare il proprio medico nel caso in cui dovessero manifestare segni e sintomi di sofferenza epatica come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

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

Sono state riportate coliti pseudomembranose in associazione con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi, che possono manifestarsi con entità da lieve a pericolosa per la vita. È stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa la claritromicina, che può manifestarsi con entità da diarrea lieve a colite fatale. La terapia con agenti antibatterici altera la normale flora del colon e questo può provocare una crescita eccessiva di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti quei pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici.

È necessario eseguire un'approfondita anamnesi medica poiché la CDAD può manifestarsi più di due mesi dopo la somministrazione dell'agente antibatterico.

Di conseguenza, indipendentemente dall'indicazione, deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia con claritromicina. Deve essere eseguito un antibiogramma e iniziata una terapia adeguata. Deve essere evitata la somministrazione di medicinali che inibiscono la peristalsi. Esistono segnalazioni provenienti dall'esperienza post-marketing di tossicità da colchicina associata all'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente negli anziani, alcune delle quali si riferiscono a pazienti con insufficienza renale. In alcuni di questi pazienti si è verificato il decesso (vedere paragrafo 4.5).

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

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri medicinali ototossici, specialmente con gli aminoglicosidi. Deve essere eseguito il monitoraggio della funzione vestibolare e uditiva durante e dopo la conclusione della terapia.

Eventi cardiovascolari

Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati, rivelando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti condizioni possono portare ad un rischio di aritmie ventricolari comprese le torsioni di punta, la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei seguenti pazienti.

- *Pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi di conduzione o bradicardia clinicamente significativa.*
- *La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3).*
- *Pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5)*
- *La co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimizide o terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3)*
- *La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3).*

Studi epidemiologici che valutavano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con i macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associato ai macrolidi, tra cui la claritromicina. Durante la prescrizione della claritromicina si devono bilanciare questi risultati con i benefici del trattamento.

Polmonite

In previsione della diffusione della resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante che vengano effettuati test di sensibilità quando si prescrive la claritromicina per polmoniti acquisite in comunità. Nelle polmoniti nosocomiali, la claritromicina deve essere usata in combinazione con adeguati antibiotici addizionali.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di grado da lieve a moderato

Queste infezioni sono causate nella maggior parte dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi potenzialmente resistenti ai macrolidi. Pertanto è importante che vengano effettuati test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici *beta*-lattamici (per es. allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, potrebbero essere medicinali di prima scelta.

Attualmente i macrolidi sono considerati adeguati solamente in alcune infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne volgare, erisipela e nelle situazioni in cui non può essere effettuata una terapia con penicillina.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, quali anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziato con urgenza un trattamento adeguato.

La claritromicina deve essere usata con cautela quando è somministrata in concomitanza a medicinali noti per essere induttori dell'enzima citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). È richiesta cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che hanno assunto claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di miopatia. Nelle situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la più bassa dose disponibile di statina.

Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di una statina (es. fluvastatina) il cui metabolismo non sia dipendente dal CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/Insulina

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

Anticoagulanti orali

Durante la co-somministrazione di claritromicina e warfarin, c'è il rischio di una grave emorragia, di un significativo aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) e di un significativo aumento del tempo di protrombina (vedere paragrafo 4.5). INR e tempo di protrombina devono essere monitorati frequentemente quando i pazienti ricevono in concomitanza 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).

L'utilizzo di qualsiasi terapia antimicrobica, compresa quella con claritromicina, al fine di trattare l'infezione da *H. pylori* può selezionare organismi farmaco-resistenti.

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può provocare la proliferazione della colonizzazione di batteri e funghi resistenti. Nel caso si verifichi una superinfezione, deve essere selezionata una

terapia adeguata. Deve essere prestata attenzione anche all'eventualità di resistenza crociata tra claritromicina e altri macrolidi, come lincomicina e clindamicina.

Eccipienti

CLARITROL capsule contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso dei seguenti medicinali è strettamente controindicato a causa della possibilità di sviluppare gravi effetti causati dall'interazione tra farmaci:

Cisapride, pimozone, astemizolo e terfenadina

Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina.

L'assunzione concomitante ha dato luogo a prolungato intervallo QT, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta, effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozone (vedere sez. 4.3). L'uso di tali farmaci è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica.

È stata riportata l'alterazione del metabolismo della terfenadina causata da macrolidi, che ha causato un incremento dei livelli di terfenadina occasionalmente associati ad aritmie cardiache come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio in 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha provocato un incremento da due a tre volte dei livelli sierici del metabolita acido della terfenadina e prolungamento dell'intervallo QT che non ha portato a nessun effetto clinico rilevabile.

Effetti simili sono stati associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

Ergotamina/ Diidroergotamina

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

Inibitori della HMG-CoA Riduttasi

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché queste statine sono largamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina incrementa le loro concentrazioni plasmatiche, aumentando il rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi in pazienti che hanno assunto claritromicina contemporaneamente a queste statine.

Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento.

È richiesta cautela quando si prescrive la claritromicina con le statine. Nelle situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la più bassa dose disponibile di statina. Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di una statina (es. fluvastatina) il cui metabolismo non sia dipendente dal CYP3A. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di miopatia.

Lomitapide

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

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

Medicinali induttori del CYP3A (per es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, prodotti contenenti Iperico) possono indurre il metabolismo della claritromicina.

Ciò può portare a livelli sottoterapeutici di claritromicina, diminuendone l'efficacia. Inoltre potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici degli induttori del CYP3A, i quali potrebbero aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche le pertinenti informazioni di prodotto relative agli inibitori del CYP3A4 somministrati). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggior rischio di uveite.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14(R)-idrossi-claritromicina (14-OH-claritromicina), un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico previsto potrebbe essere annullato nel corso della somministrazione concomitante di claritromicina e degli induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione a claritromicina viene diminuita da etravirina; tuttavia la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, viene incrementata.

Poiché la 14-OH-claritromicina ha una minore efficacia nei confronti del *Mycobacterium avium* complex (MAC), l'efficacia complessiva nei confronti di questo patogeno può essere alterata; quindi devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina per il trattamento del MAC.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media della claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente.

Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina.

Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%.

È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio.

Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali $CL_{CR} < 30$ mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir.

Simili aggiustamenti posologici devono essere considerati per quei pazienti con funzionalità renale ridotta ai quali viene somministrato ritonavir come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo seguente, Interazioni farmacologiche bi-direzionali).

Effetti della claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

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

La claritromicina dovrebbe essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima.

Si dovrebbero prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si dovrebbero attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina.

I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A sono: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (p. es. warfarin, rivaroxaban, apixaban vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (quietapina), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questo elenco non è completo.

Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Chinidina

Altri casi di torsione di punta sono stati riportati a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di questi farmaci durante l'impiego in terapia di claritromicina.

Anticoagulanti Orali

Nel corso della fase post-marketing, alcune segnalazioni spontanee suggeriscono che la somministrazione concomitante di claritromicina e di anticoagulanti orali possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali. Nel corso della terapia concomitante a base di claritromicina e di anticoagulanti orali, i tempi di protrombina dovrebbero essere monitorati attentamente.

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).

Antiaritmici

Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci in concomitanza a claritromicina è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di chinidina e disopiramide durante l'impiego in terapia di claritromicina.

Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito della concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Pertanto devono essere controllati i livelli di glucosio nel sangue durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide.

Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina

Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia.

È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio.

Omeprazolo

Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 mg ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 milligrammi al giorno). Le concentrazioni plasmatiche basali di omeprazolo sono risultate aumentate (la C_{max}, l'AUC 0-24, ed il T_{1/2} sono aumentati del 30%, dell'89% e del 34%, rispettivamente) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina.

Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5,2, quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5,7, quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzata, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe essere inibito dalla claritromicina somministrata in concomitanza. E'

molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione dell'inibitore della fosfodiesterasi.

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

Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Può essere necessaria una riduzione della dose.

Tolterodina

La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come potrebbe essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato.

Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

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

Le stesse precauzioni dovrebbero essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam.

Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipende dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina.

Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione).

Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò potrebbe determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale.

Warfarin, ciclosporina

Come con altri macrolidi è possibile un'eventuale interazione con warfarin e ciclosporina

Altre interazioni farmacologiche

Amminoglicosidi

È consigliabile prestare attenzione alla somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con gli amminoglicosidi (vedere paragrafo 4.4).

Colchicina

La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). E' noto che la claritromicina e altri macrolidi inibiscono il CYP3A e il Pgp.

Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione del CYP3A e/o del Pgp da parte della claritromicina può portare ad aumentata esposizione alla colchicina(vedere sez. 4.3 e 4.4)

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). E' 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 dovrebbero essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

La concomitante somministrazione di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di almeno 4 ore.

Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa.

Fenitoina e valproato:

Vi sono stati report spontanei o pubblicati di interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci non considerati essere metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati concomitantemente alla claritromicina. Sono stati riportati casi di aumentati livelli sierici

Interazioni Farmacologiche Bidirezionali

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A. Esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben due volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH *claritromicina* con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio 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), il dosaggio di claritromicina dovrebbe essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 mL/min, il dosaggio di claritromicina dovrebbe essere ridotto del 75%, utilizzando un'idonea

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.

Bloccanti del canale del calcio

È consigliata attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti del canale del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione.

Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come quelle dei bloccanti del canale del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente.

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 di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate.

Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati ricorrendo alla formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti somministrando saquinavir in monoterapia potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir.

Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si dovrebbe procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere sulla claritromicina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di claritromicina nell'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base di risultati variabili ottenuti da studi su animali e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale 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 del rapporto rischio /beneficio.

Allattamento

La sicurezza dell'uso di claritromicina durante l'allattamento non è stata stabilita. La claritromicina è escreta attraverso il latte materno 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.

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

Non ci sono dati sugli effetti della claritromicina sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. La possibilità che, con l'uso del medicinale, si verifichino capogiri, vertigini, confusione e perdita di orientamento deve essere presa in considerazione prima che i pazienti si mettano alla guida o usino macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti e comuni associate alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta sia nella popolazione pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e alterazione del gusto. Queste reazioni avverse sono solitamente di intensità lieve e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidi (vedere sezione b del paragrafo 4.8).

Durante gli studi clinici non è emersa alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali tra le popolazioni di pazienti con e senza infezioni microbatteriche preesistenti

b. Riassunto tabulare delle reazioni avverse

La tabella seguente mostra le reazioni avverse riportate dagli studi clinici e dall'esperienza postmarketing relativamente a compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Le reazioni considerate, almeno possibilmente, associate alla claritromicina sono riportate per classificazione sistemica organica e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (reazione avversa registrata dopo commercializzazione; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente, quando la gravità può essere stimata.

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati)
---	--	--	---	--

				disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Cellulite ¹ , candidosi, gastroenterite ² , infezione ³ , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela,
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario ⁵			Reazione anafilattoide ¹ , ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, nervosismo ³	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anormali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , vertigine, sonnolenza ⁶ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, alterazione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , tracciato elettrocardiografico con prolungamento dell'intervallo QT ⁷ , extrasistoli ¹ , palpitazioni	Torsione di punta ⁷ , tachicardia ventricolare ⁷ <u>Fibrillazione ventricolare</u>
Patologie vascolari		Vasodilatazione ¹		Emorragia ⁸
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma ¹ , epistassi ² , embolia polmonare ¹	
Patologie		Diarrea ⁹ , vomito,	Esofagite ¹ , reflusso	Pancreatite acuta,

gastrointestinali		dispepsia, nausea, dolore addominale	gastroesofageo ² , gastrite, proctalgia ² , stomatite, glossite, dilatazione addominale ⁴ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	decolorazione della lingua, decolorazione dei denti
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica alterati	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi ⁴	Insufficienza epatica ¹⁰ , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa ¹ , prurito, orticaria, rash maculopapulare ³	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ , necrolisi epidermica tossica ⁵ , eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne. Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari ³ , rigidità muscoloscheletrica ¹ , mialgia ² , artralgia	Rabdomiolisi ^{2, 11} , miopatia
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina ematica ¹ , aumento dell'urea ematica ¹	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite nel sito di iniezione ¹	Dolore nel sito di iniezione ¹ , infiammazione nel sito di iniezione ¹	Malessere ⁴ , piressia ³ , astenia, dolore toracico ⁴ , brividi ⁴ , affaticamento ⁴	
Esami diagnostici			Alterazione del rapporto albumina globulina ¹ , aumento della fosfatasi	Aumento del rapporto normalizzato internazionale ⁸ ,

			alcalina ematica ⁴ , aumentato della lattato deidrogenasi ematica ⁴	prolungamento del tempo di protrombina ⁸ , alterazione del colore delle urine
--	--	--	--	--

¹ ADRs segnalate solo per la formulazione polvere per soluzione iniettabile

² ADRs segnalate solo per la formulazione compresse a rilascio prolungato

³ ADRs segnalate solo per la formulazione granulato per sospensione orale

⁴ ADRs segnalate solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

^{5,7,9,10} Vedere sezione a

^{6,8,11} Vedere sezione c

c. Descrizione di alcune reazioni avverse

Flebite nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, dolore vascolare nel sito di iniezione e infiammazione nel sito di iniezione sono reazioni specifiche della formulazione di claritromicina per somministrazione endovenosa.

In alcuni dei casi segnalati di rhabdmiolisi, la claritromicina è stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Esistono segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam.

Si consiglia il monitoraggio del paziente per il possibile potenziamento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati segnalati rari casi di ritrovamento di compresse a rilascio prolungato di claritromicina nelle feci, molti dei quali sono stati registrati in pazienti con anomalie anatomiche (inclusa ileostomia o colostomia) o funzionali del tratto gastrointestinale tali da determinare un tempo di transito gastrointestinale ridotto. In molti casi il ritrovamento di residui di compresse è avvenuto contestualmente al manifestarsi di diarrea.

Nei pazienti in cui è avvenuto il ritrovamento di residui di compresse nelle feci e le cui condizioni non sono migliorate, si raccomanda di sostituire il medicinale con una formulazione di claritromicina differente (es. la sospensione) o con un altro antibiotico. Popolazioni speciali: reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere sezione e).

d. Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni d'età.

Quindi, nei bambini di età inferiore a 12 anni, deve essere utilizzata la sospensione pediatrica di claritromicina. Non ci sono dati sufficienti al fine di raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione di claritromicina IV nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono attese essere le stesse riscontrate negli adulti.

e. Altre popolazioni speciali

Pazienti immunocompromessi

In pazienti affetti da AIDS e in altri pazienti immunocompromessi in terapia con alte dosi di claritromicina per lungo tempo a causa di infezioni micobatteriche, è spesso difficile distinguere gli eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni della malattia dovuti all'infezione con il virus dell'HIV o a patologie intercorrenti.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse più frequentemente segnalate in pazienti in terapia con dosi complessive giornaliere di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono: nausea, vomito, alterazione

del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, cefalea, costipazione, disturbi dell'udito, aumento della transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT) e della transaminasi glutammico-piruvica sierica (SGPT). Meno frequentemente si possono manifestare dispnea, insonnia e bocca secca. Nei pazienti in terapia con 1000 mg e 2000 mg le incidenze sono analoghe, mentre nei pazienti che ricevono una dose totale giornaliera di 4000 mg di claritromicina, generalmente, le frequenze aumentano di circa 3 o 4 volte. In questi pazienti immunocompromessi, la valutazione dei valori di laboratorio è stata eseguita analizzando quei valori gravemente anormali (es. posti al di fuori del limite estremo superiore o inferiore) per lo specifico test.

Sulla base di questi criteri circa il 2% - 3% dei pazienti in terapia con 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno ha presentato un aumento gravemente anormale di SGOT e SGPT, e una conta dei globuli bianchi e delle piastrine ridotta in modo anomalo.

Una percentuale inferiore di questi pazienti, in questi due gruppi di dosaggio, ha presentato anche un aumento dei livelli dell'azoto ureico ematico. Nei pazienti in terapia con 4000 mg al giorno è stata riscontrata un'incidenza leggermente maggiore di valori anormali per tutti i parametri eccetto quello riferito alla conta dei globuli bianchi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

È stato riportato che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può indurre sintomi gastrointestinali. Un paziente con anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 g di claritromicina e ha presentato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipopotassiemia e ipossiemia.

Trattamento dell'intossicazione

Le reazioni avverse causate da sovradosaggio devono essere trattate con una pronta eliminazione del medicinale non assorbito e con una terapia di supporto. Come per altri macrolidi, non ci si deve aspettare che i livelli sierici di claritromicina siano significativamente influenzati dall'emodialisi e dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico - Macrolidi.

Codice ATC: J01FA09.

La claritromicina è un nuovo macrolide sviluppato dalla Abbott, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH₃O.

Il nuovo macrolide ha mostrato possedere in vitro uno spettro antibatterico attivo contro i più noti e clinicamente importanti batteri sia Gram positivi che Gram negativi, includendo aerobi ed anaerobi.

Lo spettro antibatterico in vitro della claritromicina è risultato il seguente: Streptococco agalactiae, Streptococco pyogenes, Streptococco viridans, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrhoeae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Chlamydia trachomatis, Branhamella catharralis, Bordetella pertussis, Staphilococco aureus, Propionibacterium acnes, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum e Mycobacterium kansasii.

La sua azione si svolge mediante legame con la sub unità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica.

BREAKPOINTS

Il Comitato Europeo per i Test di sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microrganismo	Sensibile (≤)	Resistente (>)
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

La claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione dell'Hpilori: concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 0,25 µg/ml che è stata stabilita come breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (C.I.S.I).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi sul cane hanno dimostrato che dopo somministrazione endovenosa o orale di 10 mg/kg si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1 mg/ml ad 1, 4 e 12 ore rispettivamente.

Entro 5 giorni dalla somministrazione orale o endovenosa di claritromicina marcata (¹⁴ C), circa il 35-36% della dose di ¹⁴ C veniva ritrovata tal quale nelle urine e circa il 52% nelle feci.

La claritromicina viene metabolizzata a livello epatico ed il metabolita più importante è la 14-idrossi-N-demetil claritromicina che raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di 0.5 mcg/ml e 1.2 mcg/ml dopo 2-4 ore dalla somministrazione rispettivamente di 250 e 1200 mg. Solo dopo assunzione orale di 1200 mg sono stati identificati nel plasma anche bassi livelli di descladinosil-claritromicina; il processo metabolico tende alla saturazione ad alte dosi.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato picchi di concentrazione plasmatica pari a 2,08 mcg/ml dopo somministrazione orale di 250 mg di claritromicina.

A seguito della somministrazione endovenosa di 500 mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 ± 0.98 mcg/ml.

L'emivita del composto è pari a 6.3 ore.

Vengono identificati i medesimi metaboliti che si formano a seguito della somministrazione orale, ma in concentrazioni inferiori, presumibilmente in rapporto all'assenza di un metabolismo epatico di primo passaggio.

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 mcg/ml.

Una diminuzione del legame al 41 % alla concentrazione di 45 mcg/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 in circolo.

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

Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare.

In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500 mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 0,48 mcg/ml. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000 mg/die, i valori delle concentrazioni, allo steady state, sono stati, rispettivamente di 2,4 mcg/ml e 0,67 mcg/ml.

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.

La claritromicina viene escreta per via urinaria (40 % ca) e per via fecale (ca il 30%)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, né sui ratti (150 mg/kg/die), né sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani.

Le prove di mutagenesi hanno dimostrato che il farmaco non presenta effetti mutageni né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CLARITROL 500 mg compresse rivestite con film:

croscarmellosio sodico, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, povidone, acido stearico, magnesio stearato, talco, ipromellosa, glicole propilenico, sorbitan monoleato, vanillina, titanio diossido (E-171), idrossipropilcellulosa, acido sorbico.

6.2 Incompatibilità

Non risultano allo stato attuale specifiche incompatibilità con i farmaci noti.

6.3 Periodo di validità

CLARITROL 500 mg Compresse rivestite con film: 4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLARITROL 500 mg compresse rivestite con film:
scatola di cartone contenente blister da 14 alveoli.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere sezione 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP S.r.l.
Via Tiburtina, n° 1143 - 00156 Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLARITROL 500 mg compresse rivestite con film
Blister 14 compresse: AIC n. 038887028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

CLARITROL 500 mg Compresse rivestite con film: 08/07/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO