

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Hikma 500 mg Polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 500mg di claritromicina, (come lattobionato formato *in-situ*).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere compatta da bianca a biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La Claritromicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche, se causate da batteri sensibili alla claritromicina in pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici β -lattamici o quando gli antibiotici β -lattamici sono inadatti per altri motivi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- Faringiti streptococciche
- Sinusiti batteriche acute (adeguatamente diagnosticate)
- Esacerbazione acuta delle bronchiti croniche (adeguatamente diagnosticate)
- Polmonite batterica acquisita in comunità
- Infezioni della cute e dei tessuti molli con gravità da moderata a grave come terapia alternativa quando gli antibiotici β -lattamici non sono adatti.

Deve essere presa in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Il dosaggio raccomandato di Claritromicina Hikma è di 1g al giorno, diviso in due dosi da 500mg.

Pazienti con danno renale

In pazienti con danno renale con clearance della creatinina minore di 30ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, cioè 250mg una volta al giorno o 250mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. Il trattamento non deve essere proseguito per oltre 14 giorni in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3)

In pazienti con danno renale, che ricevono contemporaneamente ritonavir, il seguente aggiustamento di dose deve essere effettuato:

- Clearance della creatinina 30-60ml/min: il dosaggio deve essere ridotto della metà;
- Clearance della creatinina inferiore a 30ml/min: il dosaggio deve essere ridotto del 75%;
- Dosaggi della Claritromicina superiori ad 1g al giorno non devono essere somministrati congiuntamente a ritonavir.

In pazienti gravemente ammalati, la terapia endovenosa può essere somministrata per 2-5 giorni e si deve passare alla terapia orale non appena possibile, secondo il giudizio del medico.

Anziani

Come per gli adulti

Popolazione pediatrica

Studi clinici sono stati condotti usando claritromicina sospensione pediatrica in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Quindi i bambini al di sotto di 12 anni di età devono usare la claritromicina sospensione pediatrica (granuli per sospensione orale). Ci sono dati insufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso di claritromicina formulazione endovenosa in pazienti con meno di 18 anni di età.

Modo di somministrazione:

Claritromicina Hikma deve essere somministrata come infusione endovenosa in 60 minuti. La Claritromicina non deve essere somministrata in bolo o con iniezione intramuscolare.

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con moderata o grave disfunzione epatica ma con normale funzionalità renale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o agli antibiotici macrolidici.

La somministrazione concomitante di claritromicina e uno qualsiasi dei seguenti farmaci è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozide, terfenadina in quanto può portare ad un prolungamento dell'intervallo QT ed ad aritmie cardiache, incluso tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.

La somministrazione concomitante di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è controindicata, in quanto può portare a tossicità da alcaloidi della segale cornuta.

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

La claritromicina non deve essere somministrata in pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito) o aritmia cardiaca ventricolare, incluso torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La Claritromicina non deve essere utilizzata in concomitanza con inibitori delle HMG-CoA riduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi (vedi paragrafo 4.5).

La Claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokalemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

Claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

Bisogna porre attenzione ai pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

La Claritromicina viene principalmente escreta attraverso il fegato. Quindi, bisogna porre attenzione nel somministrare l'antibiotico ai pazienti con funzionalità epatica compromessa. Bisogna porre anche attenzione nel somministrare la claritromicina ai pazienti con moderata o grave compromissione della funzione renale.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto patologie epatiche pre-esistenti o possono aver assunto prodotti medicinali epatotossici.

Ai pazienti può essere richiesto di interrompere il trattamento e contattare il loro medico se sviluppano sintomi di patologia epatica, come anoressia, itterizia, urine scure, prurito o tensione addominale.

Sono state segnalate coliti pseudomembranose con praticamente tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi, e possono variare in gravità da moderata a pericolosa per la vita. E' stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) praticamente con tutti gli agenti antibatterici, inclusa la Claritromicina, e la gravità può variare da diarrea moderata a colite fatale.

Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica del colon, questo può portare ad eccessiva crescita di *C. difficile*. Deve essere presa in considerazione diagnosi da CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea successiva all'utilizzo dell'antibiotico. Una attenta anamnesi medica è necessaria dal momento che è stato riportato che la CDAD si è manifestata nell'arco di due mesi dalla somministrazione degli agenti antibatterici. Di conseguenza, dovrebbe essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con claritromicina senza considerare le indicazioni. Devono essere condotti test microbiologici ed un adeguato trattamento deve essere intrapreso.

Devono essere evitati farmaci che inibiscono la peristalsi.

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

Deve essere posta attenzione in caso di somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepina, come triazolam e midazolam (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere posta attenzione in caso di somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, specialmente con aminoglicosidi.

Il controllo della funzionalità uditiva e vestibolare deve essere condotto durante e dopo il trattamento.

Eventi cardiovascolari

Una ripolarizzazione cardiaca e un intervallo QT prolungato, che conferiscono un rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta, sono stati osservati in trattamento con macrolidi tra cui la claritromicina (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono portare a un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti :

- Pazienti con patologia arterica coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi nella conduzione o bradicardia clinicamente rilevanti
- Pazienti con disturbi elettrolitici come ipomagnesemia. La Claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokalemia (vedi par. 4.3)
- Pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimizide e terfenadina è controindicata (vedi par. 4.3)
- La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito o 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 vista della crescente resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante che vengano condotti i test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per la polmonite acquisita in comunità. Nella polmonite acquisita nell'ospedale, la claritromicina deve essere usata in associazione con un adatto antibiotico aggiuntivo.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata: Queste infezioni sono più spesso causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* entrambi possono essere resistenti ai macrolidi. Quindi è importante che vengano condotti i test di sensibilità.

Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possano essere usati (es: allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere i farmaci di prima scelta.

Attualmente si ritiene che i macrolidi giochino un ruolo solo in alcune infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelli causati da *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, erisipela e in situazioni dove il trattamento con penicillina non può essere applicato.

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, necrosi epidermica tossica ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziato con urgenza un trattamento adeguato.

La claritromicina deve essere utilizzata con attenzione se somministrata contemporaneamente a medicinali che inducono l'enzima citocromo CYP3A4 (vedi paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi: l'uso concomitante di lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Bisogna porre attenzione quando la claritromicina viene prescritta insieme ad altre statine. E' stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumono claritromicina e statine. Nei pazienti bisogna monitorare i sintomi di miopatia. In situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina con statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere il più basso dosaggio registrato di statine.

Può essere preso in considerazione l'utilizzo di statine che non dipendono dal metabolismo del CYP3A (es: fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5)

Agenti orali ipoglicemici/Insulina: L'uso concomitante di claritromicina e agenti orali ipoglicemici (come sulfoniluree) e/o insulina può portare a significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: c'è il rischio di grave emorragia e significativi aumenti dell' International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina viene somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR ed il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati quando i pazienti ricevono contemporaneamente claritromicina e anticoagulanti orali.

L'uso di qualsiasi terapia antimicrobica, come claritromicina, per il trattamento dell'infezione da H. pylori può selezionare organismi resistenti al farmaco.

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

Bisogna anche porre attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina e altri farmaci macrolidi, come lincomicina e clindamicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso dei seguenti farmaci è strettamente controindicato a seguito dei potenziali gravi effetti di interazione da farmaci:

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Elevati livelli di cisapride sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente claritromicina e cisapride. Questo può portare ad un prolungamento del QT ed ad aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano claritromicina e pimozide contemporaneamente (vedere paragrafo 4.3).

E' stato segnalato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina portando ad un aumento dei livelli di terfenadina che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio su 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha portato ad un aumento da due a tre volte dei livelli sierici del metabolita acido della terfenadina e ad un prolungamento dell'intervallo QT che non porta ad alcun effetto clinicamente rilevante.

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

Ergotamina/diidroergotamina

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

Inibitori HMG-CoA Riduttasi (statine)

L'utilizzo concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poichè queste statine vengono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 ed il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, con conseguente aumento del rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi. Per pazienti che hanno assunto claritromicina contemporaneamente a queste statine sono stati segnalati casi di rabdomiolisi. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Va posta particolare attenzione quando viene prescritta la claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina con statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la più bassa dose registrata di statine. Può essere preso in considerazione l'utilizzo di statine il cui metabolismo non dipende dal CYP3A (es: fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segnali e sintomi di miopatia.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla claritromicina.

Farmaci induttori del CYP3A (es: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina.

Questo può portare a livelli sub-terapeutici di claritromicina ed una conseguente ridotta efficacia.

Inoltre, può essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore CYP3A, che potrebbe essere aumentato a seguito dell'inibizione del CYP3A4 da parte della claritromicina (vedere anche le informazioni in merito al prodotto per l'inibitore del CYP3A4 somministrato).

La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha portato ad un aumento della rifabutina ed ad una diminuzione dei livelli sierici di claritromicina con un aumentato rischio di uveiti

I seguenti farmaci sono noti o si sospetta alterino le concentrazioni in circolo di claritromicina; può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio o la considerazione di un trattamento alternativo.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Forti induttori del sistema di metabolismo del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e così ridurre i livelli plasmatici di claritromicina, aumentando invece quelli del 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche attivo microbiologicamente. Poichè le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri differenti, l'effetto terapeutico atteso potrebbe essere compromesso durante la somministrazione concomitante di claritromicina ed enzimi inducenti.

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è risultata ridotta per opera dell'etravirina, in ogni caso, concentrazioni del metabolita attivo 14-OH-claritromicina risultavano aumentate. Dal momento che la 14-OH- Claritromicina ha un attività ridotta nei confronti del Mycobacterium avium complex (MAC), l'attività generale contro questo patogeno può risultare alterata, di conseguenza per il trattamento del MAC devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200mg al giorno e claritromicina 500mg due volte al giorno a 21 volontari sani porta ad un aumento medio del stato stazionario della concentrazione minima (C_{min}) di claritromicina ed aumenta l'area sotto la curva (AUC) del 33% e 18% rispettivamente.

Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state significativamente alterate dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la somministrazione di ritonavir 200mg ogni 8 ore e claritromicina 500mg ogni 12 ore ha portato ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina.

La Cmax della claritromicina è aumentata del 31%, la Cmin è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% con la somministrazione concomitante di ritonavir.

E' stata notata una inibizione essenzialmente completa della formazione di 14-OH-claritromicina.

A causa dell'ampia finestra terapeutica per la claritromicina, nessuna riduzione del dosaggio dovrebbe essere necessaria in pazienti con funzione renale nella norma. Comunque per pazienti con compromissione renale, deve essere preso in considerazione il seguente aggiustamento di dosaggio: per pazienti con CLCR da 30 a 60 mL/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per pazienti con CLCR < 30mL/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di claritromicina più elevate di 1gm/die non devono essere co-somministrate con ritonavir.

I medesimi aggiustamenti di dosaggio devono essere considerati in pazienti con funzione renale ridotta quando ritonavir è usato come un enhancer farmacocinetico con altri inibitori delle HIV proteasi inclusi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo seguente, interazioni da farmaci bidirezionali).

Effetti della claritromicina su altri prodotti medicinali

Interazioni basate dal CYP3A

La co-somministrazione di claritromicina, nota per inibire il CYP3A, e un farmaco principalmente metabolizzato dal CYP3A può essere associata a aumenti delle concentrazioni del farmaco che possono aumentare o prolungare sia l'effetto terapeutico che l'effetto avverso del farmaco somministrato contemporaneamente.

La Claritromicina deve essere usata con cautela in quei pazienti che ricevono trattamento con altri farmaci noti per essere substrati dell'enzima CYP3A, in particolare se il substrato del CYP3A ha uno stretto margine di sicurezza (es. Carbamazepina) e/o il substrato è ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Deve essere preso in considerazione un aggiustamento del dosaggio, e quando possibile, le concentrazioni seriche del farmaco primariamente metabolizzato dal CYP3A devono essere strettamente monitorate in quei pazienti che ricevono contemporaneamente claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti o si ritiene siano metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, diisopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazole, anticoagulanti orali (es. Warfarin, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (es. quetiapina), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. I farmaci che interagiscono con meccanismi simili attraverso altri isozimi all'interno del sistema del citocromo P450 comprendono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

Si sono avute segnalazioni post-marketing di torsione di punta che si sono verificate con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o diisopiramide. I tracciati elettrocardiografici dovrebbero essere monitorati in merito al prolungamento dell'intervallo QT durante la co-somministrazione di claritromicina con questi farmaci. I livelli serici di chinidina e diisopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

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

Agenti ipoglicemici orali/insulina

Con alcuni farmaci ipoglicemizzanti come nateglinide e repaglinide, può essere coinvolta l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e ciò può causare ipoglicemia se utilizzati congiuntamente. Si raccomanda attento monitoraggio dei livelli di glucosio.

Omeprazolo

Claritromicina (500mg ogni 8 ore) è stata somministrata in combinazione con omeprazolo (40mg/die) a soggetti adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche di omeprazolo allo stato stazionario sono aumentate (C_{max}, AUC₀₋₂₄, e t_{1/2} aumentate del 30%, 89%, e 34%, rispettivamente), a seguito della somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio del pH gastrico nelle 24 ore è stato 5.2 quando l'omeprazolo è stato somministrato da solo e 5.7 quando l'omeprazolo è stato co-somministrato con claritromicina.

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

Ognuno di questi inibitori delle fosfodiesterasi è metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, e il CYP3A può essere inibito dalla claritromicina somministrata contemporaneamente.

La co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil porterebbe probabilmente ad una aumentata esposizione agli inibitori delle fosfodiesterasi.

La riduzione dei dosaggi di sildenafil, tadalafil e vardenafil deve essere presa in considerazione quando questi farmaci sono co-somministrati con claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano un modesto ma statisticamente significativo aumento ($p \leq 0.05$) dei livelli di teofillina o carbamazepina circolanti quando entrambi questi farmaci sono stati somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Deve essere considerata una riduzione del dosaggio.

Tolterodina

La principale via per il metabolismo della tolterodina è l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Comunque, in un substrato di popolazione privo di CYP2D6, la via metabolica identificata è stata attraverso CYP3A. In questo substrato di popolazione, l'inibizione del CYP3A porta a concentrazioni seriche significativamente più elevate di tolterodina. Una riduzione del dosaggio di tolterodina può essere necessario in presenza di inibitori CYP3A, come la claritromicina, in popolazione metabolizzatrice povera di CYP2D6.

Triazolobenzodiazepine (es. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato co-somministrato con compresse di claritromicina (500mg due volte al giorno) l'AUC del midazolam è aumentato 2.7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e 67 volte dopo somministrazione orale.

La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina deve essere evitata. Se il midazolam endovenoso è co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per permettere un aggiustamento del dosaggio. Le medesime precauzioni devono essere applicate anche alle altre benzodiazepine che sono metabolizzate dal CYP3A, incluse triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine che non sono dipendenti dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile una interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e effetti sul sistema nervoso centrale (es. Sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si consiglia il monitoraggio del paziente per l'aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

Altre interazioni da farmaci

Aminoglicosidi

Si raccomanda cautela in relazione alla somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con aminoglicosidi. Vedere paragrafo 4.4.

Colchicina

Colchicina è substrato per sia per CYP3A che per il trasportatore, glicoproteina P (Pgp). La claritromicina ed altri macrolidi sono noti per inibire CYP3A e Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrati insieme, l'inibizione del Pgp e/o del CYP3A da parte della claritromicina può portare ad un' aumentata esposizione alla colchicina. I pazienti devono essere monitorati in merito a sintomi clinici di tossicità da colchicina (vedere par. 4.3 e 4.4).

Digossina

Si ritiene che la digossina sia substrato per il trasportatore di flusso, glicoproteina-P (Pgp). La Claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando claritromicina e digossina sono somministrati insieme, l'inibizione di Pgp da parte della claritromicina può portare ad un' aumentata esposizione alla digossina. Elevate concentrazioni seriche di digossina in pazienti che ricevono contemporaneamente claritromicina e digossina sono state segnalate anche durante la sorveglianza post-marketing. Alcuni pazienti hanno mostrato consistenti segnali clinici di tossicità da digossina, incluso aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni seriche di digossina devono essere attentamente monitorate nel momento in cui i pazienti ricevono digossina e claritromicina contemporaneamente.

Zidovudina

La somministrazione orale contemporanea di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti affetti da HIV può portare ad una riduzione delle concentrazioni di zidovudina allo stato stazionario. Poiché sembra che la claritromicina interferisca con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata contemporaneamente, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina in modo da avere un intervallo di 4 ore da ogni medicinale. Questa interazione non sembra si verifichi in pazienti pediatrici affetti da HIV che assumono claritromicina sospensione con zidovudina o dideossinosina. Tale interazione è poco probabile quando la claritromicina è somministrata come infusione endovenosa.

Fenitoina e Valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori CYP3A, inclusa claritromicina con farmaci che non si riteneva fossero metabolizzati dal CYP3A (es. fenitoina e valproato). Si raccomandano determinazioni dei livelli serici per questi farmaci quando vengono somministrati contemporaneamente a claritromicina. Si segnalano aumentati livelli serici.

Interazioni di farmaci bi-direzionali

Atazanavir

Sia claritromicina che atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A, e c'è evidenza di una interazione bi-direzionale di farmaci. La co-somministrazione di claritromicina (500mg due volte al giorno) con atazanavir (400mg una volta al giorno) ha portato ad un aumento di due volte nell'esposizione alla claritromicina ed ad una riduzione del 70% nell'esposizione a 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC dell'atazanavir. A seguito dell'ampia finestra terapeutica per la claritromicina, nessuna riduzione del dosaggio è necessaria in pazienti con funzionalità renale nella norma. Per pazienti con funzione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con clearance della creatinina <30ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% utilizzando una appropriata formulazione di claritromicina. Dosi di claritromicina maggiori di 1000 mg al giorno non devono essere co-somministrate con inibitori delle proteasi.

Bloccanti i canali del calcio

Si consiglia cautela nel caso di somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti i canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (es: verapamil, amlodipina, diltiazem) a seguito del rischio di ipotensione. Sia le concentrazioni plasmatiche di claritromicina che quelle dei bloccanti i canali del calcio possono aumentare a seguito di interazione. In pazienti che hanno assunto contemporaneamente claritromicina e verapamil è stata osservata ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica.

Itraconazolo

Sia claritromicina che itraconazolo sono substrati ed inibitori del CYP3A, questo porta ad una interazione bidirezionale dei farmaci. La Claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina contemporaneamente devono essere attentamente monitorati in merito a segnali o sintomi di aumentato o prolungato effetto farmacologico.

Saquinavir

Sia la claritromicina che il saquinavir sono substrati ed inibitori del CYP3A, c'è evidenza di una interazione tra farmaci bidirezionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule di gelatina molle, 1200mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha portato ad una AUC allo stato stazionario ed a valori di Cmax di saquinavir che sono stati del 177% e del 187% più elevati di quelli evidenziati con il solo saquinavir.

I valori di AUC e di Cmax sono stati approssimativamente del 40% più elevati di quelli evidenziati con la sola claritromicina. Nessun aggiustamento del dosaggio è richiesto quando i due farmaci sono co-somministrati per un tempo limitato ai dosaggi/formulazioni studiate. Osservazioni derivate da studi di interazioni di farmaci utilizzando una formulazione in capsule di gelatina molle non può essere rappresentativa degli effetti visti utilizzando il saquinavir capsule in gelatina dura. Osservazioni derivate da studi di interazione da farmaci condotte con solo saquinavir può non essere rappresentativa degli effetti evidenziati con la terapia saquinavir/ritonavir. Quando il saquinavir è co-somministrato con ritonavir, bisogna prendere in considerazione gli effetti potenziali del ritonavir sulla claritromicina.

4.6 Fertilità, Gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

La sicurezza della claritromicina per l'uso in gravidanza non è stata stabilita. In base ai risultati variabili ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie, non si può escludere la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale. Di conseguenza, se ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento:

La sicurezza della claritromicina per l'uso durante l'allattamento dei neonati non è stata stabilita. La claritromicina viene escreta nel latte umano.

4.7 Effetti sulla guida di veicoli e sull'uso di macchinari.

Non ci sono dati sull'effetto della claritromicina nella capacità di guidare o utilizzare macchinari. Prima che i pazienti guidino o usino macchinari va presa in considerazione la possibilità di avere capogiri, vertigini, confusione e disorientamento che possono verificarsi con il farmaco.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti e comuni relative alla terapia con claritromicina riscontrate negli adulti e nella popolazione pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e modifiche del gusto.

Queste reazioni avverse sono generalmente di lieve intensità e corrispondono al noto profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidi (vedere sez. b del par. 4.8).

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali durante i test clinici tra popolazioni di pazienti con o senza infezioni micobatteriche preesistenti.

b. Riassunto tabulato delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta le reazioni avverse segnalate durante i test clinici e dall'esperienza post-marketing con claritromicina polvere per soluzione per infusione.

Le reazioni considerate come probabilmente derivate dall'uso della claritromicina sono elencate per classe sistemica di organo ed in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Rara (da $\geq 1/10000$ a $<1/1000$)

Molto rara ($<1/10000$),

Non nota (reazioni avverse da esperienza post-marketing; la frequenza non può essere dedotta dai dati disponibili)

All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse vengono elencate ordine di gravità decrescente qualora la gravità possa essere dedotta.

| Classe Organo-sistemica | Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | Non nota (la frequenza non può essere dedotta dai dati disponibili) |
|---|------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | | Cellulite, candidiasi, infezione vaginale | Colite pseudomembranosa, erisipela |
| Sangue e sistema linfatico | | | Leucopenia | Agranulocitosi, trombocitopenia |
| Disordini del sistema immunitario | | | Reazione anafilattoide, ipersensibilità | Reazione anafilattica, angioedema |
| Metabolismo e disturbi della nutrizione | | | Anoressia, riduzione dell'appetito | |
| Disturbi psichiatrici | | Insomnia | Ansietà nervosismo | Disturbi psicotici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni |

| | | | | |
|--|--------------------------------|---|--|--|
| | | | | anomali, mania |
| Disturbi del sistema nervoso | | Disgeusia, mal di testa, alterazione del gusto | Perdita di coscienza, discinesia, vertigini, sonnolenza ² , tremore | Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia |
| Disturbi dell'orecchio e del labirinto | | | Capogiri, disturbi dell'udito, tinnito | Sordità |
| Disturbi cardiaci | | | Arresto cardiaco, fibrillazione atriale, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, extrasistoli, palpitazioni | Torsioni di punta, tachicardia ventricolare Fibrillazione ventricolare |
| Disturbi vascolari | | Vasodilatazione ¹ | | Emorragie |
| Disturbi respiratori, toracici e mediastinici | | | Asma, embolia polmonare | |
| Disturbi gastrointestinali | | Diarrea ¹ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale | Esofagiti, gastriti gastroesofagee, stomatiti, glossiti, costipazione, bocca secca, rutto, flatulenza, | Pancreatiti acute, scoloramento della lingua, scoloramento dei denti |
| Disturbi epatobiliari | | Anomalie nei test di funzionalità epatica | Aumento della alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi | Insufficienza epatica itterizia epatocellulare |
| Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo | | Rash, iperidrosi | Dermatite bollosa, prurito, orticaria, | sindrome di Stevens-Johnson, epidermica necrolisi tossica, rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP). |
| Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo | | | Debolezza muscoloscheletrica | Miopatia |
| Disturbi renali ed urinari | | | Aumento della creatinina nel sangue, aumento di urea nel sangue | Danno renale, nefrite interstiziale |
| Disordini generali e nel sito | Flebiti al sito dell'iniezione | Dolore al sito di iniezione, infiammazione al | Astenia | |

| | | | | |
|----------------|--|-------------------|-------------------------------------|--|
| dell'iniezione | | sito di iniezione | | |
| Esami | | | Anomalo rapporto albumina/globuline | Aumentato rapporto internazionale normalizzato, prolungamento del tempo di protrombina, anomalo colore delle urine |

1 vedere sezione a)

2 vedere sezione c)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Flebiti al sito dell'iniezione, dolore al sito dell'iniezione, dolore al vaso in cui è stata eseguita l'iniezione ed infiammazione al sito dell'iniezione sono specifiche delle formulazioni di claritromicina endovenose.

In alcune delle segnalazioni di rabdomiolisi, la claritromicina è stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedi par. 4.3 e 4.4).

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni da farmaci ed effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (es. Sonnolenza e confusione) con l'utilizzo concomitante di claritromicina e triazolam. Si consiglia il monitoraggio del paziente per l'aumento degli effetti farmacologici sul SNC (vedi sez. 4.5).

Popolazione speciale: Reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedi sezione e)

d. Popolazione pediatrica

Test clinici sono stati condotti usando claritromicina sospensione pediatrica in bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Di conseguenza, i bambini al di sotto di 12 anni di età dovrebbero usare claritromicina sospensione pediatrica. Ci sono dati insufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per l'uso claritromicina formulazione endovenosa in pazienti con meno di 18 anni di età.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini si ritiene siano le medesime degli adulti.

e. Altre particolari popolazioni

Pazienti immunocompromessi

In pazienti malati di AIDS ed in altri pazienti immunocompromessi trattati con dosi più elevate di claritromicina per lunghi periodi di tempo per infezioni micobatteriche, è stato spesso difficile distinguere tra le reazioni avverse probabilmente associate all'uso della claritromicina dai sintomi della patologia da Virus da Immunodeficienza Umano (HIV) o da altre patologie concomitanti.

In pazienti adulti, le reazioni avverse più frequentemente segnalate dai pazienti trattati con una dose totale giornaliera di 1000mg e 2000mg di claritromicina sono stati: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, rash, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento delle Transaminasi Seriche Glutammiche Ossalacetiche (SGOT) e delle Transaminasi Seriche Glutammiche Piruvato (SGPT). Ulteriori eventi a bassa frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza è comparabile per pazienti trattati con 1000mg e 2000mg, ma era in genere di 3 – 4 volte più frequente per quei pazienti che ricevevano dosi totali giornaliere di 4000mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi, le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte analizzando quei valori che risultavano esterni ai livelli anomali (es. estremamente alti o estremamente bassi) per uno specifico test. Sulla base di questi criteri, circa il 2% - 3% di quei pazienti che ricevevano 1000mg o 2000mg di claritromicina al giorno hanno evidenziato livelli pesantemente anomali di SGOT e SGPT e valori enormemente bassi di globuli bianchi e piastrine.

Una percentuale più bassa di pazienti in questi due gruppi di dosaggio ha evidenziato anche elevati livelli di azoto da urea nel sangue. Incidenze leggermente più elevate di valori anomali sono state notate in pazienti che hanno ricevuto 4000mg al giorno per tutti i parametri, tranne che per i globuli bianchi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina si ritiene producano sintomi gastrointestinali. Un paziente che aveva un pregresso di disturbi bipolari ha ingerito otto grammi di claritromicina evidenziando stato mentale alterato, comportamento paranoide, ipokalemia e ipossemia.

Le reazioni avverse dovute al surdosaggio devono essere trattate da rapida eliminazione del farmaco non ancora assorbito e misure di supporto. Come con altri macrolidi, i livelli serici di claritromicina non si ritiene vengano apprezzabilmente modificati da emodialisi o dialisi peritoneale.

In caso di surdosaggio, il trattamento con claritromicina endovenosa (polvere per soluzione per iniezione) deve essere interrotto e tutte le appropriate misure di supporto devono essere intraprese.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: macrolidi, codice ATC; J01FA09

Meccanismo d'azione:

La Claritromicina è un derivato semi-sintetico della eritromicina, svolge la sua azione antibatterica legando le subunità 50s ribosomali dei batteri sensibili e sopprime la sintesi delle proteine. E' molto attiva contro una grande varietà di organismi aerobi ed anaerobi gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibenti (MICs) sono generalmente 2 volte più basse delle MICs della eritromicina.

Il 14-idrossimetabolita della claritromicina ha anch'esso attività antimicrobica.

Le MICs di questo metabolita sono le medesime o due volte più alte delle MICs del composto genitore.

Meccanismo di resistenza

Meccanismi di resistenza contro gli antibiotici macrolidi includono alterazione del target dell'antibiotico o sono basate su modifiche e/o efflusso attivo dell'antibiotico.

Lo sviluppo di resistenza può essere mediato attraverso i cromosomi o i plasmidi, essere indotta o esistere costitutivamente. I batteri resistenti ai macrolidi generano enzimi che portano a metilazione del residuo di adenina all'RNA ribosomale e di conseguenza all'inibizione del legame dell'antibiotico al ribosoma, organismi resistenti ai macrolidi sono generalmente cross-resistenti ai lincosamidi e alle streptogramine B sulla base della metilazione del sito che lega il ribosoma.

La claritromicina è classificata anche tra i forti induttori di questo enzima. Inoltre i macrolidi hanno azione batteriostatica inibendo la peptidil trasferasi dei ribosomi.

Esiste completa resistenza crociata tra claritromicina, eritromicina e azitromicina.

Stafilococchi meticillino-resistenti e *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistenti sono resistenti ai macrolidi come la claritromicina.

Breakpoint

Secondo il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) nel 2003, sono stati definiti i seguenti breakpoint per la claritromicina:

- *Staphylococcus* spp.: suscettibile ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, resistente ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus* spp.: suscettibile ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus* spp. inclusi *S. pneumoniae*: suscettibile ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$; resistente ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$

Secondo l'EUCAST, i seguenti breakpoint sono stati definiti per la claritromicina:

- *Haemophilus influenzae*: suscettibile ≤ 1 mg/L, resistente > 32 mg/L
- *Haemophilus parainfluenzae*: suscettibile ≤ 1 mg/L, resistente > 32 mg/L
- *Moraxella catarrhalis*: suscettibile ≤ 0.25 mg/L, resistente > 0.5 mg/L
- *Staphylococcus aureus*, incluso MRSA e MSSA: suscettibile ≤ 1 mg/L, resistente > 1 mg/L
- *Streptococcus pneumoniae*: suscettibile ≤ 0.25 mg/L, resistente > 0.5 mg/L
- *Streptococcus pyogenes*: suscettibile ≤ 0.25 mg/L, resistente > 0.5 mg/L

Suscettibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono richieste informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando vengono trattate infezioni gravi. Se necessario, si consiglia di rivolgersi ad esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni viene messa in discussione.

| |
|--|
| Microrganismi sensibili |
| <u>Microorganismi Aerobi Gram-positivi</u> |
| <i>Streptococcus</i> group A <i>Streptococcus</i> group B <i>Streptococcus</i> group C, F,G <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Microorganismi Aerobi Gram-negativi</u> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Legionella</i> spp. |

| |
|--|
| <u>Microorganismi anaerobi</u> |
| <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp., eccetto <i>C. difficile</i> <i>Fusobacterium</i> spp. |
| <u>Altri microorganismi</u> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema |
| <u>Microorganismi Aerobi Gram-positivi</u> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , Meticillin-sensibile <i>Streptococcus pneumoniae</i> * |
| <u>Microorganismi Aerobi Gram-negativi</u> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> |
| Microorganismi intrinsecamente resistenti |
| <u>Microorganismi Aerobi Gram-positivi</u> |
| <i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> , Meticillin resistente o Eritromicin resistente |
| <u>Altri microorganismi</u> |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |

- Per commenti in merito alla resistenza vedere il meccanismo di resistenza

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La 14-idrossicobalamina metabolita attivo è formato dal metabolismo di primo passaggio come indicato dalla più bassa biodisponibilità del metabolita a seguito di somministrazione endovena. A seguito di somministrazione endovena i livelli nel sangue di claritromicina raggiunti sono ben superiori ai MIC90s per i patogeni più comuni e i livelli di 14 idrossicobalamina superano le concentrazioni necessarie per i patogeni importanti es. *H.influenzae*.

Distribuzione

La Claritromicina penetra bene in diversi compartimenti, con un volume di distribuzione stimato intorno a 200-400l. La claritromicina raggiunge concentrazioni in alcuni tessuti che risultano parecchie volte più elevate del livello in circolo del principio attivo.

Elevati livelli sono stati trovati sia nelle tonsille che nel tessuto polmonare. La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica.

La Claritromicina ai livelli terapeutici è legata alle proteine del plasma per circa l'80%.

Biotrasformazione e eliminazione

Le farmacocinetiche della claritromicina e del 14 idrossi metabolita non sono lineari; lo stato stazionario è raggiunto dal 3° giorno della somministrazione endovena. A seguito di singolo dosaggio endovenoso di 500mg in 60 minuti, circa il 33% di claritromicina e l'11% di 14 idrossiclaritromicina viene escreta nelle urine dopo 24 ore.

In un test clinico a singolo dosaggio condotto su volontari, una dose endovenosa di claritromicina di 75, 125, 250 o 500mg in 100ml di volume di infusione è stata somministrata in 30 minuti e un dosaggio di 500, 750 o 1000mg in 250ml di volume di infusione è stato somministrato in 60 minuti. La massima concentrazione plasmatica (C_{max}) del prodotto medicinale d'origine ha risentito di una variazione da 5,16 mcg/ml, dopo una dose di 500mg, a 9,40 mcg/ml dopo una dose di 1000mg (60 minuti di infusione). La massima concentrazione plasmatica (C_{max}) del metabolita 14-idrossiclaritromicina ha risentito di una variazione da 0,66 mcg/ml, dopo una dose di 500mg, a 1,06 mcg/ml dopo una dose di 1000mg (60 minuti di infusione).

Nella sua fase terminale, l'emivita plasmatica della claritromicina si è dimostrata essere dose-dipendente ed ha risentito di una variazione da 3.8 ore, dopo un dosaggio di 500mg, a 4.5 ore dopo un dosaggio di 1000mg (infusione di 60 minuti). L'emivita plasmatica calcolata del metabolita 14-idrossiclaritromicina ha evidenziato alcuni aumenti dose-dipendenti con le dosi più elevate ed ha risentito di una variazione da 7.3 ore, dopo 500mg, a 9.3 ore dopo un dosaggio di 1000mg (infusione 60 minuti).

L'area media sotto la curva tempo-concentrazione plasmatica (AUC) ha evidenziato un leggero aumento non lineare, dose-dipendente, per il prodotto medicinale d'origine, da 22.29 h.mcg/ml dopo una dose di 500mg a 53.26 h.mcg/ml dopo una dose di 1000mg. In merito al metabolita 14-idrossiclaritromicina, la variazione è stata da 8.16 h.mcg/ml dopo una dose di 500mg a 14.76 h.mcg/ml dopo una dose di 1000mg (infusione 60 minuti).

Popolazioni particolari

Danno epatico

In uno studio che confronta un gruppo di individui sani con un gruppo di individui con danno epatico, trattati con 250mg di claritromicina, due volte al giorno, per due giorni e una dose singola di 250mg il terzo giorno, i livelli plasmatici allo stato stazionario e la clearance sistemica della claritromicina non sono risultati significativamente differenti nei due gruppi. Comunque, le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita 14-idrossi sono state significativamente più basse nel gruppo di pazienti con disfunzione epatica. Questa riduzione metabolica della clearance del prodotto medicinale d'origine, prodotta dalla 14-OH idrossilazione, è stata parzialmente compensata da un aumento nella clearance renale del farmaco originario, dando come risultati livelli comparabili durante lo stato stazionario del farmaco originario in pazienti con disfunzione epatica e in individui sani. Questi risultati dimostrano che non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve o grave disfunzione epatica ma con funzionalità renale nella norma.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

In studi dose ripetuta, la tossicità della claritromicina era relativa al dosaggio, alla durata del trattamento ed alla specie. In tutte le specie, i primi sintomi di tossicità sono stati osservati nel fegato, nel quale le lesioni sono emerse entro 14 giorni in cani e scimmie. I livelli di esposizione sistemica ai quali questa tossicità si è verificata non sono noti, ma dosaggi tossici in mg/kg erano evidentemente più elevate dei dosaggi terapeutici raccomandati per l'uomo.

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

Studi sulla riproduzione e la fertilità nei ratti non hanno evidenziato effetti avversi. Studi di teratogenicità nei ratti (Wistar (via orale.) e Sprague-Dawley (via orale ed endovena)), conigli bianchi della Nuova Zelanda e scimmie cinomolgus non sono riuscite a dimostrare la teratogenicità della claritromicina. Comunque un ulteriore studio simile in ratti Sprague-Dawley ha indicato una bassa incidenza (6%) di anomalie cardiovascolari che è sembrata essere dovuta a espressione spontanea di modifiche genetiche. Due studi sui topi hanno rivelato una incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi e perdita embrionale evidenziata nelle scimmie ma solo a livelli chiaramente tossici per le madri.

Nessun'altra evidenza tossicologica è stata considerata essere di rilevanza ai livelli di dosaggio raccomandati per il trattamento riportato nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

La Claritromicina Hikma deve essere diluita solo con i diluenti raccomandati (vedere paragrafo 6.6). La compatibilità con altri diluenti endovenosi non è stata stabilita.

6.3 Shelf-life

3 anni.

Ricostituzione: La soluzione deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata sotto 25°C o entro 48 ore se conservata in frigorifero (2°C – 8°C).

Diluizione dopo la ricostituzione: la soluzione finale deve essere utilizzata entro 6 ore se conservata sotto a 25°C o entro 48 ore se conservata in frigorifero (2°C – 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per lo staccaggio

Conservare al di sotto di 25°C

Conservare nella confezione originale.

Per le condizioni di stoccaggio del prodotto medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro tipo II; tappo in bromobutile e capsula flip-off in alluminio.

Confezionamento: 1 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Particolari precauzioni per la manipolazione e lo smaltimento.

La soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per la presenza di particolato in soluzione o scolorimento prima della somministrazione. Eliminare il prodotto se ha un aspetto modificato o se il contenitore è danneggiato. Solo soluzioni limpide devono essere utilizzate. Esclusivamente monouso.

La soluzione finale per infusione deve essere preparata nel modo seguente:

1. Ricostituzione: preparare la soluzione iniziale di Claritromicina Hikma, aggiungendo 10ml di acqua sterile per iniezioni ad un flacone da 500mg. Utilizzare solo acqua sterile per iniezioni, poichè altri diluenti possono causare precipitazione durante la ricostituzione. Non utilizzare diluenti contenenti conservanti o sali inorganici.

Nota: Quando il farmaco è ricostituito come descritto ora, la soluzione risultante ha una azione antimicrobica effettiva; ogni ml contiene 50mg di claritromicina.

La soluzione ricostituita deve essere usata entro 24 ore se conservata sotto al 25°C, o entro 48 ore se conservata in frigorifero (2°C – 8°C).

2. Diluizione dopo ricostituzione: il prodotto ricostituito (500mg in 10ml di acqua per soluzioni iniettabili) deve essere aggiunto ad almeno 250ml dei seguenti diluenti prima della somministrazione:

5% Destrosio in Ringer lattato

| Soluzione | | | | Ringer | | | Destrosio lattato |
|-----------|-----------|----|-----------|--------|----|---------|----------------------|
| 5% | Destrosio | in | soluzione | 0.3% | di | cloruro | di sodio |
| 5% | Destrosio | in | soluzione | 0.45% | di | cloruro | di sodio |
| 0.9% | | | Sodio | | | cloruro | |

Questo prodotto finale diluito deve essere usato entro 6 ore se conservato sotto 25°C o entro 48 ore se conservato in frigorifero (2°C – 8°C).

Non somministrare alcun farmaco o sostanza chimica nella soluzione contenente claritromicina, senza precedente determinazione della stabilità fisica e chimica.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo ai requisiti locali di legge.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: +351 21 980 84 10
Fax: +351 21 961 51 02
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042118012
042118024

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/10/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO