

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLARITROMICINA PENZA 250 mg Compresse rivestite con film

CLARITROMICINA PENZA 500 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- CLARITROMICINA PENZA 250 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

claritromicina mg 250

- CLARITROMICINA PENZA 500 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

claritromicina mg 500

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

La claritromicina nelle formulazioni solo per adulti (per esempio compresse), è indicata negli adulti e nei bambini di 12 anni e oltre.

La claritromicina sospensione pediatrica orale è indicata nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni.

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 CLARITROMICINA PENZA 250 mg compresse rivestite:

Infezioni odontostomatologiche acute e croniche sostenute da germi sensibili.

Inoltre per CLARITROMICINA PENZA 500 mg compresse rivestite:

Infezioni micobatteriche, 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

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.

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).

Bambini di età inferiore ai 12 anni:

L'uso di claritromicina compresse non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Gli studi clinici sono stati condotti utilizzando la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto, i bambini al di sotto dei 12 anni dovrebbero usare la sospensione pediatrica di claritromicina (granulato per sospensione orale).

Modo di somministrazione

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il dosaggio di claritromicina deve essere dimezzato, cioè 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. In questi pazienti il trattamento non deve superare i 14 giorni.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, agli altri antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Claritromicina è controindicata in gravidanza, durante l'allattamento e nei pazienti con insufficienza epatica grave.

E' controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimizide e terfenadina poichè potrebbero causare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.

La concomitante somministrazione di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata in quanto associata a tossicità da ergot.

La claritromicina non dovrebbe essere usata in pazienti con un prolungamento dell'intervallo QT o con aritmia cardiaca ventricolare, incluse torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La claritromicina non dovrebbe essere usata in concomitanza con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa di un aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

Claritromicina non dovrebbe essere usata in pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

Claritromicina non dovrebbe essere usata nei pazienti che soffrono di insufficienza epatica grave in associazione ad insufficienza renale.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il medico non dovrebbe prescrivere claritromicina a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio e beneficio, in particolare durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela dovrà essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta. Si raccomanda cautela anche nei soggetti con insufficienza renale di grado moderato o 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 aver sofferto di patologie epatiche pre-esistenti o potrebbero aver preso altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il medico se si manifestano segni e sintomi di sofferenza epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome dolorante.

L'uso della maggior parte degli antibatterici, compresi i macrolidi, può provocare l'insorgenza di coliti pseudomembranose di grado lieve fino a molto grave. 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. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del

colon che può portare alla crescita eccessiva di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea dopo l'uso di antibiotici. È

necessario eseguire un'anamnesi accurata 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.

I livelli plasmatici di claritromicina non sembrano essere modificati in modo apprezzabile da emodialisi o dialisi peritoneale.

Sono segnalati aumenti dei livelli di cisapride quando somministrata contemporaneamente a claritromicina. Ciò può causare un prolungato intervallo QT, aritmie cardiache inclusa la tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Gli stessi effetti si sono osservati in pazienti in terapia concomitante claritromicina-pimozide (vedere paragrafo 4.3). In seguito all'assunzione del prodotto, sono stati segnalati alcuni casi di comparsa di granulocitopenia; manifestazione peraltro scomparsa alla sospensione del trattamento.

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei casi segnalati si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere par. 4.5). L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Eventi cardiovascolari

A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, la claritromicina deve essere usata

con cautela nei pazienti con malattia coronarica arteriosa, insufficienza cardiaca grave, bradicardia (<50 bpm), o quando co-somministrata con altri medicinali noti per causare prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.5). Claritromicina non deve essere usata in pazienti con prolungamento

del QT congenito o acquisito e documentato o storia 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 emergente resistenza di *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante effettuare test di sensibilità quando si prescrive claritromicina nella polmonite acquisita in comunità. Nella polmonite acquisita in ospedale, la claritromicina deve essere usata in combinazione con altri antibiotici appropriati.

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

Queste infezioni sono spesso causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi potenzialmente resistenti ai macrolidi. Pertanto, è importante eseguire i test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici betalattamici non possano essere utilizzati (per esempio allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, potrebbero essere farmaci di prima scelta. Attualmente, i macrolidi sono considerati solo per svolgere un ruolo in alcuni infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris e erisipela e in situazioni in cui il trattamento con la penicillina non può essere utilizzato.

Nel caso si manifestasse una grave reazione acuta di ipersensibilità, come anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, la terapia con claritromicina deve essere interrotta immediatamente e un trattamento appropriato deve essere iniziato con urgenza.

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

Come con altri antibiotici l'uso prolungato o ripetuto di claritromicina può provocare l'insorgenza di superinfezioni da batteri resistenti o da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie.

Inibitori della HMG-CoA Reduttasi (statine): è controindicato l'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina con altre statine. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. I pazienti dovrebbero essere monitorati relativamente ai segni e ai sintomi della miopatia. Quando la somministrazione di claritromicina con le statine non può essere evitata,

è raccomandata la prescrizione delle statine nel dosaggio più basso possibile.

L'uso di statine che non influiscono sul metabolismo del CYP3A4 (es. fluvastatina) può essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.5).

Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina: l'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (come sulfoniluree) e/o insulina può portare ad una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un accurato monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin c'è il rischio di gravi emorragie e di un aumento significativo dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati 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'uso di qualsiasi terapia antimicrobica, compresa quella con claritromicina, per trattare l'infezione da *H. pylori* può sviluppare organismi resistenti ai farmaci.

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può causare la colonizzazione con aumento del numero di batteri non sensibili e funghi. Se si verificano superinfezioni, deve essere selezionata una terapia appropriata.

Deve essere prestata attenzione anche alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina e altri farmaci macrolidi, così come lincomicina e la clindamicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso dei seguenti farmaci è strettamente controindicato a causa della possibilità di sviluppare gravi effetti di interazione farmacologica:

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Livelli elevati di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e cisapride. Ciò può causare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, tra cui tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che avevano assunto contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3).

È stato segnalato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina, con un conseguente aumento dei livelli di terfenadina, il quale è stato occasionalmente associato ad aritmie cardiache, come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio condotto su 14 volontari sani, la

somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha determinato un incremento di due - tre volte dei livelli sierici del metabolita acido di terfenadina e un prolungamento dell'intervallo QT che non hanno portato 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 ergot (ergotismo), caratterizzata da vasospasmo e ischemia degli arti e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina e questi medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA Reduttasi (statine)

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono largamente metabolizzate dal CYP3A4 e la somministrazione concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, il che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi in pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene prescritta con le statine. Nelle situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina con le statine non può essere evitato è consigliata la prescrizione della dose minima raccomandata di statine. L'uso di statine che non influiscono sul metabolismo del CYP3A4 (es. fluvastatina) può essere preso in considerazione. I pazienti dovrebbero essere monitorati per segni e sintomi della miopatia.

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 su claritromicina

I farmaci che sono induttori del CYP3A (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può determinare livelli sub-terapeutici di claritromicina, con conseguente efficacia ridotta. Inoltre, potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A, poiché potrebbero essere aumentati a causa della inibizione del CYP3A da parte di claritromicina (vedere anche le relative informazioni dell'inibitore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato

un aumento dei livelli sierici della rifabutina e una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina insieme ad un aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti per (o si sospetta siano in grado di) modificare le concentrazioni di claritromicina circolante; potrebbe essere necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e quindi abbassare i livelli plasmatici di claritromicina aumentando quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita microbiologicamente attivo. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OHclaritromicina sono differenti per i diversi batteri, l'effetto terapeutico previsto potrebbe essere compromesso durante la somministrazione concomitante di claritromicina e di induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è diminuita dall'etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, vengono aumentate. A causa della ridotta attività della 14-OHclaritromicina contro il *Micobacterium Avium Complex* (MAC), l'attività generale contro i patogeni potrebbe essere alterata; quindi per il trattamento di MAC dovrebbero essere considerate delle alternative alla claritromicina.

Fluconazolo

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

Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ritonavir 200 mg ogni otto ore e claritromicina 500 mg ogni 12 ore ha determinato una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina e un aumento di C_{max} , C_{min} e AUC di claritromicina rispettivamente del 31%, 182% e 77%. È stata osservata un'inibizione sostanzialmente completa della formazione di 14-OH-claritromicina. A causa della grande finestra terapeutica della claritromicina, non è necessaria alcuna riduzione della posologia nei pazienti con funzione renale normale. Tuttavia, per i pazienti con insufficienza renale, i seguenti aggiustamenti di dosaggio dovrebbero essere considerati: per i pazienti con CL_{cr} da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con $CL_{cr} < 30$ ml/min la dose di claritromicina

deve essere ridotta del 75%. Le dosi di claritromicina superiori a 1 g/die non devono essere somministrate in concomitanza con ritonavir.

Aggiustamenti posologici simili dovrebbero essere considerati in pazienti con ridotta funzionalità renale quando ritonavir viene utilizzato come potenziatore farmacocinetico con altri inibitori della HIV-proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere la sezione sottostante, interazioni farmacologiche bidirezionale).

Effetti di claritromicina su altri medicinali

Interazioni con il sistema del citocromo P450: Dati disponibili ad oggi indicano che la claritromicina è metabolizzata principalmente a livello epatico dal citocromo P450, un meccanismo importante che determina molte interazioni tra farmaci. Il metabolismo di altri farmaci a livello del sistema del citocromo P450 può essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina dando luogo ad un aumento dei livelli plasmatici di questi medicinali.

Interazioni basate sul CYP3A

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

Aggiustamenti posologici possono essere considerati, e, quando possibile, le concentrazioni sieriche di farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A devono essere attentamente monitorate in pazienti che ricevono contemporaneamente claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti per essere (o si sospetta siano) metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. warfarin, rivaroxaban, apixaban vedere 4.4) pimozone, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina.

Farmaci che interagiscono con meccanismi analoghi attraverso altri isoenzimi all'interno del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di torsioni di punta in seguito all'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci è necessario effettuare un monitoraggio degli elettrocardiogrammi per rilevare l'eventuale presenza di un

prolungamento dell'intervallo QT. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

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

Ipoglicemizzanti Orali/insulina

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

Omeprazolo

Claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in combinazione con omeprazolo (40 mg al giorno) in soggetti adulti sani. A causa della somministrazione concomitante di claritromicina le concentrazioni plasmatiche allo steady-state di omeprazolo sono aumentate (C_{max} , AUC_{0-24} e $t_{1/2}$ sono aumentate rispettivamente del 30%, 89% e 34%). Il valore del pH gastrico medio nelle 24 ore è stato 5.2 quando omeprazolo è stato somministrato da solo e 5.7 quando omeprazolo è stato co-somministrato con claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ciascuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A, e il CYP3A può essere inibito dalla claritromicina somministrata contemporaneamente. È probabile che la co-somministrazione di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil comporti un aumento dell'esposizione all'inibizione della fosfodiesterasi. La riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil dovrebbe essere considerata quando questi farmaci sono somministrati con claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che si è verificato un modesto ma statisticamente significativo ($p < 0.05$) aumento dei livelli circolanti di teofillina o carbamazepina quando uno di questi farmaci è stato somministrato in concomitanza con la claritromicina. Può essere necessario considerare una riduzione della dose.

Tolterodina

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

Triazolo-benzodiazepine (ad es. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato co-somministrato con compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte dopo somministrazione orale. La somministrazione concomitante di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. Se midazolam per via endovenosa è co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per consentire un aggiustamento del dosaggio. Le stesse precauzioni devono valere anche per altre benzodiazepine che sono metabolizzate dal CYP3A, incluso triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine che non sono dipendenti dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam), un'interazione clinicamente importante con la claritromicina è improbabile.

In seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e di effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si suggerisce di monitorare il paziente per eventuali aumenti degli effetti farmacologici sul SNC.

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).

Altre interazioni farmacologiche

Aminoglicosidi

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

Colchicina

La colchicina è un substrato sia per il CYP3A che per il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina ed altri macrolidi sono noti per la loro capacità di inibire CYP3A e Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrati contemporaneamente, l'inibizione della Pgp e/o del CYP3A da parte della claritromicina può portare a un aumento dell'esposizione a colchicina. I pazienti devono essere monitorati per sintomi clinici di tossicità alla colchicina (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato per il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può portare a un aumento dell'esposizione a digossina. Anche nel corso della sorveglianza post-marketing, sono state

segnalate concentrazioni sieriche elevate di digossina in pazienti trattati con claritromicina e digossina. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici di tossicità da digossina, tra cui aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere attentamente monitorate mentre i pazienti ricevono digossina e claritromicina contemporaneamente.

Zidovudina

La contemporanea somministrazione per via orale di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può causare una riduzione delle concentrazioni di zidovudina allo steady-state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina orale somministrata simultaneamente, questa interazione può essere ampiamente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per consentire un intervallo di 4 ore tra ogni farmaco. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti con infezione da HIV in età pediatrica, prendendo la sospensione di claritromicina con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e Valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o report pubblicati di interazioni tra inibitori del CYP3A, tra cui claritromicina, e farmaci che non si pensava venissero metabolizzati dal CYP3A (ad esempio, fenitoina e valproato). La determinazione dei livelli sierici di questi farmaci è consigliata quando sono somministrati in concomitanza con claritromicina.

Interazioni farmacologiche bidirezionali

Atazanavir

Sia la claritromicina che atazanavir sono substrati e inibitori del CYP3A, e ci sono prove di una interazione farmacologica bidirezionale. La co-somministrazione di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di 2 volte dell'esposizione a claritromicina e una riduzione del 70% dell'esposizione a 14-0H-claritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. A causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non risulta necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti con funzione renale normale. Per i pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% utilizzando una formulazione appropriata di claritromicina. Le dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno non devono essere co-somministrate con inibitori della proteasi.

Calcio-antagonisti

Si consiglia cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. La concentrazione plasmatica di claritromicina così come quella dei calcio-antagonisti può

aumentare a causa dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che assumevano concomitantemente claritromicina e verapamil.

Itraconazolo

Sia claritromicina che itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A, il che determina un'interazione farmacologica bidirezionale. La claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina contemporaneamente dovrebbero essere attentamente monitorati per segni o sintomi di un aumento o di un prolungamento dell'effetto farmacologico.

Saquinavir

Sia la claritromicina che il saquinavir sono substrati e inibitori del CYP3A e ci sono prove di una interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule di gelatina molle, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori di AUC e di Cmax di saquinavir allo steady state superiori del 177% e del 187% a quelli osservati con saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e Cmax della claritromicina erano superiori di circa il 40 % a quelli osservati con la sola claritromicina. Nessun aggiustamento della dose è necessario quando i due farmaci sono somministrati per un tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni derivate dagli studi di interazione farmacologica con la formulazione in capsule di gelatina molle potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati con saquinavir capsule di gelatina dura. Le osservazioni derivate dagli studi di interazione farmacologica eseguiti con il solo saquinavir possono non essere rappresentativi degli effetti osservati con la terapia saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir è co-somministrato con ritonavir, occorre tenere in considerazione i potenziali effetti di ritonavir su 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.

La claritromicina deve pertanto essere usata durante la gravidanza solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

La sicurezza della claritromicina nell'uso durante l'allattamento non è stata ancora stabilita. La claritromicina viene escreta nel 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 esistono dati sull'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La possibilità che, con l'assunzione del farmaco, si verificano capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, dovrebbe essere preso in considerazione prima che i pazienti guidino o utilizzino 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 micobatteriche preesistenti.

Come con gli altri macrolidi, anche con l'uso di claritromicina, sono possibili disfunzioni epatiche con aumento delle transaminasi, sofferenza epatocellulare e/o epatite colestatica con o senza ittero. Dette manifestazioni possono essere anche severe ma reversibili con la sospensione del trattamento. Sono stati segnalati rarissimi casi di insufficienza epatica con esito fatale, quando ciò si è verificato era associato a gravi patologie preesistenti e/o trattamenti concomitanti.

Sono state segnalate, con l'uso di claritromicina, reazioni allergiche che vanno dall'orticaria al rash cutaneo, alla sindrome di Steven-Johnson, alla necrolisi epidermica tossica.

Sono riportati anche effetti transitori a carico del sistema nervoso, quali vertigini, acufeni, perdita dell'orientamento, depersonalizzazione, ansia, insonnia, confusione, allucinazioni e psicosi, anche se non è stata mai stabilita una correlazione certa causa-effetto.

In seguito all'assunzione del prodotto sono stati segnalati alcuni casi di comparsa di granulocitopenia e perdita dell'udito, manifestazioni peraltro scomparse alla sospensione del trattamento.

Altri effetti collaterali segnalati, con l'uso della forma in compresse, includono glossiti, stomatiti, candidosi orale ed aumento dei livelli sierici dei seguenti farmaci quando somministrati contemporaneamente quali: astemizolo, alcaloidi della segale, triazolam, midazolam, ciclosporina, warfarin, lovastatina, disopiramide, fenitoina e rifabutina.

Come per altri macrolidi, raramente sono stati riportati con claritromicina prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsione di punta.

Come con altri antibiotici durante la terapia con claritromicina possono insorgere, raramente, superinfezioni da batteri resistenti o da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie.

Sono state riportate inoltre alterazioni del senso dell'olfatto di solito in concomitanza con l'alterazione del gusto.

Sono stati segnalati casi di discolorazione della lingua e discolorazione dei denti in pazienti trattati con claritromicina. Tale fenomeno è di solito reversibile con una pulizia dentale presso un dentista.

Sono stati segnalati casi di ipoglicemia, alcuni dei quali verificatisi in pazienti in terapia concomitante con farmaci ipoglicemizzanti o insulina.

Sono stati riportati anche isolati casi di trombocitopenia.

Sono stati riportati casi isolati di aumento della creatinina sierica. Non è stata comunque stabilita una correlazione con l'assunzione della claritromicina.

Sono stati riportati casi di nefrite interstiziale coincidenti con l'uso di claritromicina.

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei casi segnalati si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere par. 4.5 e 4.4).

b. Riassunto tabulare delle reazioni avverse

La tabella seguente mostra le reazioni avverse riportate dagli studi clinici e dall'esperienza postmarketing relativamente a compresse di claritromicina a rilascio immediato.

Le reazioni considerate, almeno possibilmente, correlate alla claritromicina vengono riportate per classificazione sistemica organica e frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e non nota (reazione avversa registrata nell'esperienza post-marketing, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, quando la gravità può essere stimata, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazio ne sistemica organica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune $\geq 1/100$ to < 1/10	Non comune $\geq 1/1,000$ to < 1/100	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Celluliti ¹ , candidosi, gastroenterite ² , infestazioni ³ , infezioni vaginali	colite pseudomembranosa, erisipela,
Patologie del sistema emolinfopoi tico			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitopenia ³ , eosinofilia ⁴	agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario ⁵			Reazione anafilattoide ¹ , ipersensibilità	reazione anafilattica angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, nervosismo ³ , strillare ³	disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , vertigini, sonnolenza ⁷ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, paraestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, alterazioni dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , intervallo QT dell'elettrocardiogr amma prolungato ⁸ , extrasistole ¹ , palpitazioni	Torsioni di punta ⁸ , tachicardia ventricolare ⁸
Patologie vascolari		Vasodilatazio ne ¹		Emorragia ⁹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma ¹ , epistassi ² , embolismo polmonare ¹	

Patologie Gastrointestinali		Diarrea ¹⁰ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Esofagite ¹ , malattia da reflusso gastroesofageo ² , gastrite, proctalgia ² , stomatite, glossite, distensione addominale ⁴ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari		Test di funzione epatica anormale	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , alanine aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata ⁴	Insufficienza epatica ¹¹ , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bullosa ¹ , prurito, orticaria, esantema maculopapulare ³	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ , necrolisi epidermica tossica ⁵ , eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			spasmi muscolari ³ , rigidità muscoloscheletrica ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisi ^{2,12} , miopatia
Patologie renali e urinarie			creatinina ematica aumentata ¹ , urea ematica aumentata ¹	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite in sede di iniezione ¹	Dolore in sede di iniezione ¹ , infiammazione e in sede di iniezione ¹	Malessere ⁴ , piressia ³ , astenia, dolore toracico ⁴ , brividi ⁴ , affaticamento ⁴	
Esami			Rapporto albumina	Aumento del rapporto

diagnostici			globulina anormale ¹ , fosfatasi alcalina ematica aumentata , lattato deidrogenasi ematica aumentata ⁴	Internazionale normalizzato ⁹ , prolungamento del tempo di protrombina ⁹ , alterazione del colore delle urine
-------------	--	--	--	---

- 1 ADRs riportate solo per la polvere per soluzione per iniezione
2 ADRs riportate solo per la formulazione compresse a rilascio prolungato
3 ADRs segnalate solo per i granuli per sospensione orale
4 ADRs segnalate solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

5,8,10,11 vedere sezione a)
6, 7, 9, 12 vedere sezione c)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Flebite al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, dolore al sito di puntura nel vaso, e infiammazione al sito di iniezione sono specifici per la formulazione endovenosa di claritromicina.

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e di effetti del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio 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).

Popolazioni speciali: reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo d).

d. 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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente con anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 g di claritromicina e ha presentato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipopotassiemia e ipossemia.

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, pertanto occorre intervenire al più presto cercando di eliminare il farmaco non ancora assorbito agendo contemporaneamente con opportuna terapia sintomatica

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico -
Macrolidi

Codice ATC: J01FA09

La claritromicina è un macrolide, 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, Campilobacter jejuni, Chlamidia 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 subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica.

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 (C₁₄), circa il 35-36% della dose di C₁₄ 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 nel circolo.

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

Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500mg/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, nè sui ratti (150 mg/kg/die), nè 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 nè attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg.

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CLARITROMICINA PENZA 250 mg compresse rivestite con film:

nucleo: Polisorbato 80
polivinilpirrolidone
Croscarmellosa sodica
amido di frumento
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra
acido stearico
magnesio stearato

rivestimento: ipromellosa
titanio diossido (E171)
glicerolo triacetato

CLARITROMICINA PENZA 500 mg compresse rivestite con film:

nucleo: Polisorbato 80
polivinilpirrolidone
Croscarmellosa sodica
amido di frumento
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra
acido stearico
magnesio stearato

rivestimento: ipromellosa
titanio diossido (E171)
glicerolo triacetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto della confezione

- Claritromicina Pensa 250 mg compresse rivestite con film:
Scatola di cartone contenente blister PVC/PVDC e alluminio da 12 alveoli
- Claritromicina Pensa 500 mg compresse rivestite con film:
Scatola di cartone contenente blister PVC/PVDC e alluminio da 14 alveoli
Scatola di cartone contenente blister PVC/PVDC e alluminio da 21 alveoli

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare A.I.C.: Pensa Pharma S.p.A. – Via Ippolito Rosellini, 12 – 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Claritromicina Pensa 250 mg compresse rivestite con film - 12 compresse AIC n. 038361010

Claritromicina Pensa 500 mg compresse rivestite con film -14 compresse AIC n. 038361022

Claritromicina Pensa 500 mg compresse rivestite con film - 21 compresse AIC n. 038361034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO:

Agenzia Italiana del Farmaco