

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Accord 250 mg compresse rivestite con film

Claritromicina Accord 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di claritromicina.

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di claritromicina.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

250 mg:

compresse rivestite con film color giallo chiaro di forma ovale biconvesse, con impresso "C1" su di un lato.

La lunghezza della compressa è circa 14,90 mm e lo spessore di circa 7,10 mm.

500 mg:

compresse rivestite con film color giallo chiaro di forma ovale biconvesse, con impresso "C" e "2" su ciascun lato della linea d'incisione.

La lunghezza della compressa è circa 18,60 mm e lo spessore di circa 8,85 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Claritromicina Accord è indicata in adulti e adolescenti di 12 anni e più per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche, quando sono state causate da batteri suscettibili alla claritromicina in pazienti con nota ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici o quando l'impiego degli antibiotici beta-lattamici è inappropriato per altre ragioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

- Faringite streptococcica
- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità da lieve a moderata
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, di grado da lieve a moderato (ad es. impetigine, erisipela, eritrasma).
- In appropriata associazione con regimi terapeutici di antibatterici e un appropriato agente cicatrizzante per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con ulcere associate a *H. pylori* (vedere paragrafo 4.2). Questa indicazione è ristretta solo agli adulti.

Si devono tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose di Claritromicina Accord dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e deve essere definita in ogni caso dal medico.

#### Adulti

- Dosaggio standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno (al mattino e alla sera).
- Trattamento ad alto dosaggio (infezioni gravi): nei casi di infezioni gravi, il dosaggio usuale può essere aumentato fino a 500 mg due volte al giorno.

Adolescenti di 12 anni e più: come per gli adulti.

#### Bambini con meno di 12 anni

Non è raccomandato l'uso di Claritromicina Accord nei bambini al di sotto dei 12 anni. E' disponibile una forma farmaceutica appropriata (sospensione pediatrica) per i bambini al di sotto dei 12 anni.

#### Eradicazione di *H. pylori* negli adulti

Per la terapia di associazione nell'infezione da *H. pylori* si devono tenere in considerazione le solite raccomandazioni per l'eradicazione dell'*H. pylori*.

#### Anziani:

Come per gli adulti.

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica è necessario somministrare con cautela la claritromicina (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Danno renale

Aggiustamenti della dose non sono generalmente richiesti eccetto che nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). Se è necessario un aggiustamento, il dosaggio giornaliero totale deve essere ridotto della metà, 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 essere proseguito oltre i 14 giorni.

#### Durata del trattamento

La durata della terapia con claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente e dal tipo e gravità dell'infezione. La durata del trattamento deve in qualunque caso essere determinata dal medico.

- La durata usuale del trattamento va da 6 a 14 giorni.
- La terapia deve essere continuata per almeno 2 giorni dopo che i sintomi sono scomparsi.
- Nelle infezioni streptococciche  $\beta$ -emolitiche la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni così da evitare complicazioni come febbre reumatica e glomerulonefrite.

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite con una sufficiente quantità di fluido (ad es. un bicchiere di acqua). Claritromicina Accord può essere assunto indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Il trattamento concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti principi attivi è controindicato (vedere paragrafo 4.5):

- ergotamina, diidroergotamina
- astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina
- colchicina

- ticagrelor o ranolazina
- inibitori HMG-CoA reduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina).

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

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

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La scelta di claritromicina per il trattamento di un singolo paziente dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di utilizzare un agente antibatterico macrolide sulla base di una diagnosi adeguata che accerti l'eziologia batterica dell'infezione nelle indicazioni approvate e nella prevalenza della resistenza alla claritromicina o ad altri macrolidi. In aree con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del modello di sensibilità a claritromicina e ad altri antibiotici. Come per altri macrolidi, alti tassi di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* sono stati segnalati per claritromicina in alcuni Paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*. Nella faringite batterica l'uso di claritromicina è raccomandato solo nei casi in cui la terapia di prima linea con beta-lattamici non è possibile.

Il medico non deve prescrivere la claritromicina a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, in particolare nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Si raccomanda prudenza nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina viene escreta principalmente per via epatica. Pertanto si richiede prudenza nella somministrazione di antibiotici a pazienti con funzione epatica compromessa.

Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). E' possibile che alcuni pazienti avessero avuto epatopatie pregresse oppure che stessero assumendo altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso si sviluppino segni e sintomi di epatopatia, come anoressia, ittero, urina scura, prurito o dolore addominale.

La colite pseudomembranosa, la cui entità può variare da lieve a pericolosa per la vita, è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi. E' stata segnalata diarrea (CDAD) associata a *Clostridium difficile* con l'impiego di quasi tutti i farmaci antibiotici, compresa la claritromicina, che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, il che può portare all'eccessiva crescita di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. Un'anamnesi medica accurata è necessaria, in quanto è stato riferito che la CDAD è comparsa oltre due mesi dopo la somministrazione dei farmaci antibatterici. Pertanto la sospensione della terapia con claritromicina deve essere presa in considerazione a prescindere dall'indicazione. Si deve determinare la carica microbica ed un adeguato trattamento deve essere iniziato. Si devono evitare farmaci inibitori della peristalsi.

E' stata segnalata l'esacerbazione dei sintomi della miastenia grave nei pazienti in terapia con claritromicina (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine come il triazolam e il midazolam richiede prudenza (vedere paragrafo 4.5).

Si richiede prudenza nella somministrazione concomitante di claritromicina con altri agenti ototossici, specialmente con gli aminoglicosidi. Durante e dopo il trattamento si deve effettuare una visita della funzione vestibolare ed uditiva.

### **Eventi cardiovascolari**

Durante il trattamento con macrolidi, inclusa la claritromicina, sono stati osservati un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, siccome queste situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese torsioni di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:

- pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante.
- Pazienti con disturbi elettrolitici, come ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali che portano ad un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimoziide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
- La claritromicina non deve essere usata nei pazienti con prolungamento dell'intervallo 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: a fronte dello sviluppo di resistenza ai macrolidi da parte di *Streptococcus pneumoniae* è importante effettuare test di sensibilità quando si prescrive claritromicina per polmonite originata in ambienti collettivi. Per quello che riguarda la polmonite originata in ambiente ospedaliero la claritromicina deve essere utilizzata in associazione ad antibiotici adeguati.

Infezioni della cute e dei tessuti molli da lievi a moderate: queste infezioni vengono causate nella maggior parte dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi i quali possono essere resistenti ai macrolidi. E' pertanto importante effettuare test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici betalattamici non possano essere utilizzati (per es. allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente i macrolidi sembrano avere un ruolo solo in alcune infezioni della pelle e dei tessuti molli come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), nell'acne vulgare, nell'erisipela ed in situazioni in cui non si possa utilizzare un trattamento con penicilline.

Nel caso di reazioni di ipersensibilità acuta grave, come l'anafilassi, le Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR) (ad es. la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica, la DRESS) e la porpora di Schönlein-Henoch, la terapia con la claritromicina deve essere sospesa immediatamente e si deve iniziare con urgenza un trattamento adeguato.

### Farmaci che inducono l'enzima citocromo CYP3A4:

la claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con farmaci che inducono il citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA-reduttasi (statine): la contemporanea somministrazione di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. E' stata segnalata rabdomiolisi nei pazienti che assumono claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di miopatia.

Nei casi in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose minima efficace conosciuta di statine. Si può prendere in considerazione l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (per es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci ipoglicemizzanti orali/insulina: l'uso concomitante di claritromicina con farmaci ipoglicemizzanti orali (come sulfaniluree) e/o con insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un attento monitoraggio del livello del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: c'è un rischio di grave emorragia e di significativi incrementi dell'International Normalized Ratio (INR) e del tempo di protrombina, quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente al warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR ed il tempo di protrombina devono venire monitorati frequentemente, se i pazienti assumono claritromicina e anticoagulanti orali in contemporanea.

L'impiego di qualunque terapia antimicrobica per il trattamento dell'infezione da *H. pylori*, come la claritromicina, può indurre la selezione di organismi resistenti ai farmaci.

L'impiego di lungo termine può portare, come con altri antibiotici, alla colonizzazione di un numero crescente di batteri e funghi non suscettibili. Nel caso sopravvengano superinfezioni si dovrà istituire una terapia appropriata.

Si dovrà anche fare attenzione alla possibilità di resistenza crociata tra claritromicina ed altri antibiotici macrolidici, così come con la lincomicina e la clindamicina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

**L'impiego dei seguenti medicinali è fortemente controindicato a causa dei loro potenziali gravi effetti collaterali farmacologici (vedere paragrafo 4.3):**

##### Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina:

Sono stati segnalati alti livelli di cisapride in pazienti che assumevano claritromicina e cisapride contemporaneamente. Questo può produrre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che prendevano claritromicina e pimozide in concomitanza. E' stato segnalato che gli antibiotici macrolidici alterano il metabolismo della terfenadina, portando a livelli elevati di terfenadina che occasionalmente hanno comportato aritmie cardiache, come un allungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. In uno studio su 14 volontari sani la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha mostrato un aumento da due a tre volte del livello del metabolita acido della terfenadina nel siero ed un prolungamento dell'intervallo QT, che non hanno comportato effetti clinicamente rilevabili. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione contemporanea di astemizolo ed altri macrolidi.

##### Ergotamina/Diidroergotamina

Segnalazioni post-vendita mostrano che la somministrazione contemporanea di claritromicina con ergotamina o diidroergotamina è stata associata ad ergotismo acuto caratterizzato da vasospasmo, ischemia delle estremità e di altri tessuti, compreso il sistema nervoso centrale. La somministrazione concomitante di claritromicina con questi prodotti medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Colchicina

La colchicina è un substrato sia per CYP3A che per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina ed altri antibiotici macrolidi sono noti per la loro inibizione di CYP3A e P-gp. Se somministrata insieme alla claritromicina, l'esposizione alla colchicina può essere aumentata, con un incremento dei suoi effetti indesiderati ad esito potenzialmente fatale, in particolare nei pazienti con compromissione epatica o danno renale che assumono anche un inibitore della P-glicoproteina o un forte inibitore di CYP3A (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

### Inibitori HMG-CoA reduttasi (statine)

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

Deve essere usata cautela nel prescrivere claritromicina con le statine. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si raccomanda di prescrivere la dose minima efficace conosciuta di statina. Può essere considerato l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di miopatia.

### ***Effetti di altri prodotti medicinali sulla claritromicina***

I farmaci induttori del CYP3A (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, l'erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo può comportare livelli di claritromicina subterapeutici con riduzione dell'efficacia. Potrebbe inoltre essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A4, poichè potrebbero essere elevati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A4 (vedere anche la corrispondente informazione di prodotto dell'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato un aumento dei livelli sierici di rifabutina ed una riduzione dei livelli sierici di claritromicina con un conseguente aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o in sospetto di influenzare le concentrazioni di claritromicina in circolo; può essere necessario aggiustare il dosaggio della claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

### Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Forti induttori del sistema metabolico del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina ed abbassarne così i livelli plasmatici, aumentando di converso quelli del 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Siccome l'attività microbiologica della claritromicina e del 14-OH-claritromicina è diversa per batteri diversi, l'effetto terapeutico voluto può risultare compromesso nel corso della somministrazione contemporanea di claritromicina e di induttori enzimatici.

### Etravirina

L'esposizione a claritromicina è diminuita da etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, sono aumentate. Poichè 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro Mycobacterium avium complex (MAC), l'attività complessiva contro questo patogeno può essere alterata; quindi devono essere considerate terapie alternative alla claritromicina per il trattamento di MAC.

### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg al giorno e di claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha mostrato aumenti della concentrazione di claritromicina minima allo stato stazionario medio ( $C_{min}$ ) e dell'area sottesa alla curva (AUC) rispettivamente del 33% e 18%. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non si è resa necessaria alcuna modifica nel dosaggio della claritromicina.

### Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di claritromicina con warfarin può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumenti nell'attività anticoagulante orale nei pazienti trattati con agenti antibatterici, compresi i macrolidi. Il rischio può variare con l'infezione di base, l'età e lo stato generale del paziente e quindi il contributo dei macrolidi all'aumento dell'INR (International Normalized Ratio) è difficile da valutare. Si raccomanda che l'INR venga monitorato frequentemente durante e subito dopo la somministrazione di macrolidi con un agente anticoagulante orale.

### Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la somministrazione contemporanea di ritonavir 200 mg ogni otto ore e di claritromicina 500 mg ogni 12 ore porta ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. La  $C_{max}$  della claritromicina è aumentata del 31%, la  $C_{min}$  è aumentata del 182% e l'AUC è aumentata del 77% a fronte di concomitante somministrazione di ritonavir. Si è notata un'inibizione di fatto completa della formazione di 14-OH-claritromicina. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. Comunque nei pazienti con funzionalità renale ridotta si devono considerare i seguenti aggiustamenti posologici:

Per pazienti con  $CL_{CR}$  da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%.

Per pazienti con  $CL_{CR} < 30$  ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%.

Dosi superiori a 1 mg/die di claritromicina non devono essere somministrate contemporaneamente al ritonavir.

Nei pazienti con ridotta funzione renale si devono prendere in considerazione riduzioni posologiche simili, quando il ritonavir viene impiegato come potenziatore farmacocinetico assieme ad altri inibitori della proteasi dell'HIV, compresi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, Interazioni farmacologiche bidirezionali).

### ***Effetti della claritromicina su altri prodotti medicinali***

#### Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per la sua inibizione del CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A potrebbe essere associata ad un accrescimento o ad un prolungamento sia degli effetti terapeutici che degli effetti indesiderati del farmaco concomitante. Si richiede prudenza, quando la claritromicina viene somministrata a pazienti in trattamento con altri farmaci noti come substrati enzimatici di CYP3A, specialmente se il substrato ha un margine di sicurezza stretto (per es. la carbamazepina) e/o il substrato viene in larga misura metabolizzato da questo enzima.

Un aggiustamento posologico deve essere preso in considerazione e, se possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP3A devono venire attentamente monitorate nei pazienti che assumono contemporaneamente claritromicina. I seguenti farmaci o classi di farmaci sono conosciuti per essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A o sospettati come tali: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi ergotamini, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (per es. warfarin), antipsicotici atipici (per es. quetiapina), pimozone, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. I farmaci che interagiscono per mezzo di meccanismi simili attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 comprendono la fenitoina, la teofillina ed il valproato.

#### Ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina e ipoglicemizzanti orali e/o insulina può portare a ipoglicemia significativa. Con alcuni farmaci ipoglicemizzanti come nateglinide, pioglitazone, repaglinide e rosiglitazone, può essere coinvolta l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e può causare ipoglicemia quando usati in concomitanza. Si raccomanda un attento monitoraggio del glucosio.

#### Farmaci antiaritmici

Ci sono state segnalazioni post-marketing di torsioni di punta avvenute con l'impiego contemporaneo di claritromicina con chinidina o disopiramide. L'elettrocardiogramma deve essere monitorato per un allungamento dell'intervallo QT, quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente a questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati nel corso della terapia con la claritromicina.

#### Omeprazolo

Claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in associazione ad omeprazolo (40 mg/die) ad adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche di omeprazolo allo stato stazionario sono risultate aumentate

( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  e  $t_{1/2}$  rispettivamente del 30%, 89% e 34%) dalla somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nelle 24 ore è risultato 5,2, quando l'omeprazolo è stato somministrato da solo, e 5,7, quando l'omeprazolo è stato somministrato con la claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Tutti questi inibitori della fosfodiesterasi vengono metabolizzati, almeno in parte, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe venire inibito dalla somministrazione contemporanea di claritromicina. La contemporanea somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil porterebbe probabilmente ad una maggiore esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Quando sildenafil, tadalafil e vardenafil vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di questi farmaci.

#### Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici indicano un modesto, ma statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) aumento dei livelli di teofillina o carbamazepina circolanti, quando uno di questi due farmaci viene somministrato contemporaneamente alla claritromicina. Potrebbe essere opportuno considerare una riduzione del dosaggio.

#### Tolterodina

La via metabolica primaria della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Comunque, in una fetta di popolazione priva di CYP2D6, il passaggio metabolico identificato è attraverso il CYP3A. In questa parte di popolazione l'inibizione del CYP3A comporta concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più alte e con un potenziale rischio di sovradosaggio. In presenza di inibitori del CYP3A, come la claritromicina nel caso di popolazione scarsa del metabolizzatore CYP2D6, potrebbe rendersi necessaria una riduzione posologica della tolterodina.

#### Triazolobenzodiazepine (per es. alprazolam, midazolam, triazolam)

La somministrazione concomitante di midazolam con claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno) ha comportato un aumento dell' $AUC$  del midazolam pari a 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e a 7 volte dopo somministrazione orale. La contemporanea somministrazione di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. La somministrazione concomitante di midazolam per via endovenosa e claritromicina impone un attento monitoraggio del paziente per consentire un aggiustamento posologico. Le stesse precauzioni devono applicarsi alle altre benzodiazepine metabolizzate tramite CYP3A, compreso il triazolam e l'alprazolam. Per quanto riguarda le benzodiazepine che non dipendono dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam) è improbabile che vi sia interazione clinicamente importante con la claritromicina.

Vi sono state segnalazioni post-vendita di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam.

Si raccomanda un monitoraggio del paziente riguardo ad un aumento degli effetti farmacologici sul SNC.

#### **Interazioni con altri farmaci**

##### Digossina

Si pensa che la digossina sia un substrato per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (P-gp). La claritromicina è nota come inibitore della P-gp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrate assieme, l'inibizione di P-gp da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono state segnalate alte concentrazioni sieriche di digossina durante la sorveglianza post-vendita in pazienti che assumevano claritromicina e digossina contemporaneamente. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici coerenti con tossicità provocata dalla digossina, compresa aritmia potenzialmente fatale.

Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere attentamente monitorate, quando i pazienti assumono contemporaneamente digossina e claritromicina.

##### Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e zidovudina a pazienti adulti con infezione da HIV può portare ad una diminuzione delle concentrazioni di zidovudina allo stato stazionario. Siccome la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata

contemporaneamente, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di 4 ore tra le loro assunzioni. Questa interazione non sembra esserci nei pazienti pediatrici infettati dall'HIV che prendono la claritromicina come sospensione insieme alla zidovudina o alla dideossinosina. Questa interazione è improbabile, quando la claritromicina viene somministrata mediante infusione endovenosa.

#### Fenitoina e valproato

Vi sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori di CYP3A, compresa la claritromicina, con farmaci che non si pensava fossero metabolizzati dal CYP3A (per es. fenitoina e valproato). Si raccomandano determinazioni dei livelli sierici di questi farmaci, quando vengono somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Sono stati riferiti aumenti delle concentrazioni sieriche.

#### **Interazioni farmacologiche bidirezionali**

##### Atazanavir

Sia la claritromicina che atazanavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) con atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha comportato un aumento di due volte dell'esposizione alla claritromicina e una riduzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina, con un 28% di incremento della AUC di atazanavir. Grazie all'ampia finestra terapeutica della claritromicina non dovrebbe rendersi necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con funzione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min) la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. In pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% impiegando una formulazione di claritromicina adatta. Dosi di claritromicina superiori a 1.000 mg/die non devono essere somministrate contemporaneamente ad inibitori della proteasi.

##### Calcio-antagonisti

Si raccomanda cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio, verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come dei bloccanti dei canali del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. L'ipotensione, le bradiaritmie e l'acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e verapamil.

##### Itraconazolo

Sia la claritromicina che l'itraconazolo sono substrati ed inibitori di CYP3A, per cui sussiste un'interazione bidirezionale tra i due farmaci. La claritromicina potrebbe aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina contemporaneamente devono essere attentamente monitorati rispetto a segni e sintomi di effetti farmacologici potenziati o prolungati.

##### Saquinavir

Sia la claritromicina che saquinavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono prove di interazione bidirezionale tra i due farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha mostrato valori di AUC e  $C_{max}$  di saquinavir allo stato stazionario più alti del 177% e 187% rispetto a quelli osservati con saquinavir da solo. I valori di AUC e  $C_{max}$  di claritromicina sono stati all'incirca del 40 % più alti di quelli osservati con la claritromicina da sola. Non si richiede alcun adattamento posologico in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci per un lasso di tempo limitato a dosi e formulazioni studiate. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica con l'impiego della formulazione in capsule di gelatina molle potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati usando saquinavir in capsule di gelatina dura. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica effettuati con saquinavir da solo potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato contemporaneamente al ritonavir, occorre tenere in considerazione gli effetti potenziali del ritonavir sulla claritromicina.

### Verapamil

In pazienti che assumevano claritromicina in concomitanza con verapamil sono stati osservati ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica.

E' stato dimostrato che claritromicina non interagisce con i contraccettivi orali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati sull'uso di claritromicina durante il primo trimestre di più di 200 gravidanze non mostrano alcuna chiara evidenza di effetti teratogeni o avversi sulla salute del neonato. I dati desunti da un numero limitato di donne incinte esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumentato rischio di aborti. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti.

I dati provenienti da studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo è sconosciuto. La claritromicina deve essere somministrata a donne in gravidanza dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### Allattamento al seno

La claritromicina viene escreta nel latte materno umano. Quindi, diarrea ed infezioni micotiche delle membrane mucose possono verificarsi negli infanti allattati al seno, tanto da dover sospendere l'allattamento. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta presente. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato rispetto al rischio potenziale per il bambino.

### Fertilità

Non esistono dati disponibili sull'effetto di claritromicina sulla fertilità umana. Nei ratti, I limitati dati disponibili non indicano alcun effetto sulla fertilità.

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

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima che i pazienti guidino o utilizzino macchinari dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità che si verifichino capogiri, vertigini, confusione e disorientamento con l'assunzione del medicinale.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### ***a. Riassunto del profilo di sicurezza***

Gli eventi avversi più frequenti e comuni correlati alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta che pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito ed alterazione del senso del gusto. Queste reazioni avverse sono in genere di lieve intensità e coerenti col profilo di sicurezza noto degli antibiotici macrolidi (vedere appendice b del paragrafo 4.8).

Non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali nel corso di studi clinici tra la popolazione con o senza pregresse infezioni micobatteriche.

### ***b. Elenco tabulato delle reazioni avverse***

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

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate alla claritromicina sono elencate sotto per classe di organo e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-vendita; non si possono valutare in base ai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità, quando la gravità ha potuto essere valutata.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune da ≥ 1/100 a < 1/10	Non comune da ≥ 1/1.000 a <1/100	Non nota* (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni			Cellulite <sup>1</sup> , candidosi, gastroenterite <sup>2</sup> , infezione <sup>3</sup> , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, Erisipela, eritrasma
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario <sup>5</sup>			Reazioni anafilattoidi <sup>1</sup> , ipersensibilità	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	Ipoglicemia <sup>6</sup>
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, nervosismo <sup>3</sup>	Disturbi psicotici, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anomali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Perdita di coscienza <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , capogiri, sonnolenza <sup>7</sup> , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, compromissione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco <sup>1</sup> , fibrillazione atriale <sup>1</sup> , intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato <sup>8</sup> , extrasistole <sup>1</sup> , palpitazioni	Torsioni di punta <sup>8</sup> , tachicardia ventricolare <sup>8</sup> , fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari		Vasodilatazione <sup>1</sup>		Emorragia <sup>9</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma <sup>1</sup> , epistassi <sup>2</sup> , embolia polmonare <sup>1</sup>	
Patologie gastrointestinali		Diarrea <sup>10</sup> , vomito, dispepsia, nausea, dolori addominali	Esofagite <sup>1</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo <sup>2</sup> , gastrite, proctalgia <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distensione addominale <sup>4</sup> , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione della colorazione dei denti <sup>13</sup>
Patologie		Test della	Colestasi <sup>4</sup> , epatite <sup>4</sup> ,	Insufficienza

epatobiliari		funzionalità epatica anormale	aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamyl transferasi <sup>4</sup>	epatica <sup>11</sup> , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa <sup>1</sup> , prurito, orticaria, esantema maculopapulare <sup>3</sup>	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrolisi epidermica tossica <sup>5</sup> , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, porpora di Schönleins-Henoch, Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari <sup>3</sup> , rigidità muscoloscheletrica <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	Rabdomiolisi <sup>2,12</sup> , miopatia
Patologie renali e urinarie			Creatina ematica aumentata <sup>1</sup> , urea ematica aumentata <sup>1</sup>	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite al sito dell'iniezione <sup>1</sup>	Dolore al sito di iniezione <sup>1</sup> , infiammazione al sito di iniezione <sup>1</sup>	Malessere <sup>4</sup> , piresia <sup>3</sup> , astenia, dolore toracico <sup>4</sup> , brividi <sup>4</sup> , affaticamento <sup>4</sup>	
Esami diagnostici			Rapporto albumina/globulina anormale <sup>1</sup> , fosfatasi ematica aumentata <sup>4</sup> , lattato deidrogenasi ematica aumentata <sup>4</sup>	Aumento del rapporto internazionale normalizzato <sup>9</sup> , allungamento del tempo di protrombina <sup>9</sup> , colorazione anormale delle urine

<sup>1</sup> Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in polvere per soluzione iniettabile

<sup>2</sup> Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio prolungato

<sup>3</sup> Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in granuli per sospensione orale

<sup>4</sup> Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio immediato

<sup>5,8,10, 11, 12</sup> Vedere paragrafo 4.8 a)

<sup>6,7,9</sup> Vedere paragrafo 4.8 c)

<sup>13</sup> Lo scolorimento dei denti è solitamente reversibile attraverso l'intervento di pulizia dentale.

### **c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate**

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

In casi molti rari, è stata segnalata insufficienza epatica con esito fatale, generalmente associata a gravi malattie di base e/o farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

Prestare particolare attenzione alla diarrea in quanto con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, claritromicina inclusa, è stata segnalata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Con quasi tutti gli antibatterici, claritromicina inclusa, è stata segnalata colite pseudomembranosa con gravità da lieve a potenzialmente fatale per la vita. Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che manifestano diarrea dopo la somministrazione di antibatterici (vedere paragrafo 4.4).

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

Dopo l'immissione in commercio sono state segnalate tossicità da colchicina con l'uso concomitante di claritromicina e colchicina, soprattutto negli anziani e/o nei pazienti con insufficienza renale, alcune con esiti fatali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

Vi sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti a livello del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione) con l'impiego concomitante di claritromicina e triazolam. Si consiglia un monitoraggio del paziente per l'aumento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Sussiste un rischio di grave emorragia e aumenti significativi dell'INR e del tempo di protrombina quando claritromicina viene somministrata in concomitanza a warfarin. L'INR e i tempi di protrombina devono essere monitorati frequentemente durante la somministrazione concomitante ai pazienti di claritromicina e anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Sono stati segnalati rari casi di compresse a rilascio modificato di claritromicina nelle feci, la maggior parte dei quali si sono verificati in pazienti con alterazioni anatomiche (incluso ileostomia o colostomia) o disturbi della funzionalità gastrointestinale con tempi di transito gastrointestinale ridotti. In diversi casi, residui di compressa si sono verificati nel contesto della diarrea. Per quei pazienti in cui si è verificata la presenza di residui di compressa nelle feci e nessun miglioramento nella propria condizione, è raccomandato il passaggio a una diversa formulazione di claritromicina (es. sospensione orale) o ad altro antibiotico.

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

#### **d. Popolazione pediatrica**

Studi clinici sono stati condotti in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età usando la formulazione in sospensione pediatrica. Pertanto i bambini con meno di 12 anni di età devono utilizzare la claritromicina come sospensione pediatrica.

#### **e. Altre popolazioni speciali**

##### *Pazienti immunocompromessi*

Nei pazienti con AIDS o diversamente immunocompromessi trattati alle dosi di claritromicina più alte per periodi di tempo lunghi a causa di infezioni micobatteriche è risultato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente correlate alla claritromicina dai segni sottostanti della malattia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da malattia intercorrente.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adulti in trattamento con dosi giornaliere totali di 1.000 mg e 2.000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, rash, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi uditivi, aumenti della transaminasi sierica glutamica-ossalacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutamica-piruvica (SGPT). Altri eventi con bassa frequenza hanno compreso dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile tra i pazienti trattati con 1.000 mg e 2.000 mg, ma in generale circa da tre a quattro volte più frequente in quei pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4.000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte analizzando quei valori al di fuori dei valori seriamente anormali (cioè del limite estremo alto e basso) per il test specificato. Sulla base di questi criteri circa dal 2% al 3% di quei pazienti trattati con 1.000 mg e 2.000 mg di claritromicina al giorno presentavano livelli elevati seriamente anormali di SGOT e SGPT ed una conta anormalmente bassa di globuli bianchi e piastrine. Una percentuale più bassa di pazienti in questi due gruppi di dosaggio presentava anche valori elevati di azoto ureico ematico. Un'incidenza leggermente superiore di valori anormali per tutti i parametri eccetto i globuli bianchi è stata notata in pazienti che avevano assunto 4.000 mg al giorno.

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi dell'intossicazione

I dati indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può causare sintomi gastrointestinali. Un paziente con storia di disturbo bipolare dopo aver ingerito 8 grammi di claritromicina ha mostrato uno status mentale alterato, comportamento paranoico, ipokaliemia e ipossiemia.

### Terapia dell'intossicazione

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio. I livelli sierici di claritromicina non possono essere ridotti dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con la lavanda gastrica e misure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Macrolidi.

Codice ATC: J01FA09.

### Meccanismo d'azione

La claritromicina è un derivato semi-sintetico dell'eritromicina A. Esercita la sua azione antibatterica, legando la subunità ribosomiale 50S dei batteri suscettibili e sopprime la sintesi proteica. E' molto potente contro una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi. Le

concentrazioni minime inibitorie (MIC) di claritromicina sono in genere due volte più basse di quelle dell'eritromicina.

Il 14-idrossi metabolita della claritromicina ha anch'esso una attività antibatterica. Le MIC del metabolita sono uguali o due volte maggiori delle MIC del composto di partenza, eccetto che per *H. influenzae* ove il metabolita 14-OH è due volte più attivo del composto di origine.

#### Relazione PK/PD

La claritromicina viene estensivamente distribuita nei tessuti e fluidi corporei. A causa dell'elevata penetrazione tissutale, le concentrazioni intracellulari sono superiori alle concentrazioni sieriche.

I più importanti parametri di farmacodinamica per predire l'attività dei macrolidi non sono definitivamente stabiliti. Il tempo sopra MIC (T/MIC) può correlare meglio con l'efficacia per la claritromicina, tuttavia, poiché le concentrazioni di claritromicina raggiunte nei tessuti delle vie respiratorie e nei fluidi di rivestimento epiteliale superano quelli nel plasma, utilizzando parametri basati sulle concentrazioni plasmatiche potrebbe non riuscire a prevedere con precisione la risposta per le infezioni del tratto respiratorio.

#### Meccanismi di resistenza

I meccanismi della resistenza contro gli antibiotici macrolidi includono alterazione del sito bersaglio dell'antibiotico o si basano sulla modificazione e/o l'efflusso attivo dell'antibiotico. Lo sviluppo di resistenza può essere mediato attraverso cromosomi o plasmidi, essere indotto o pre-esistere. Batteri resistenti ai macrolidi generano enzimi che conducono a metilazione dei residui di adenina sull'RNA ribosomiale e di conseguenza a inibizione del legame dell'antibiotico al ribosoma. Organismi resistenti ai macrolidi evidenziano generalmente resistenza crociata alle lincosamidi e alla streptogramina B basata su metilazione del sito di legame ribosomiale. Anche la claritromicina appartiene ai forti induttori di questo enzima. Inoltre, i macrolidi hanno un'azione batteriostatica che si manifesta con l'inibizione di peptidil-transferasi ribosomiale.

Esiste una completa resistenza crociata tra claritromicina, eritromicina e azitromicina. Stafilococchi meticillina-resistenti e *Streptococcus pneumoniae* penicillina-resistente sono resistenti ai macrolidi come la claritromicina.

#### Punti di rottura

Secondo l'EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) 2010-04-27 (v 1.1) sono stati definiti i seguenti punti di rottura per claritromicina, separando gli organismi suscettibili da quelli resistenti.

<b>Punti di rottura specie-correlati per claritromicina<sup>B,C</sup></b>		
<b>Patogeni</b>	<b>Suscettibile (≤) (mg/L)</b>	<b>Resistente (&gt;) (mg/L)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus groups A, B, C e G</i>	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumonia D</i>	0,25	0,5
<i>Altri streptococchi</i>	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
<i>Gram-positivi anaerobes (eccetto Clostridium difficile)</i>	-	-
<i>Gram-negativi anaerobes</i>	-	-
<i>Punti di rottura non specie-correlati A</i>	IE	IE

- A. I punti di rottura non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione di MIC di specifiche specie. Sono usati solo per specie non menzionate in tabella o nelle note. Tuttavia, i dati farmacodinamici per calcolare i punti di rottura non specie-correlati per macrolidi, lincosamine e streptogramine non sono robusti, da cui IE.
- B. L'eritromicina può essere usata per determinare la suscettibilità dei batteri elencati ad altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e roxitromicina)
- C. La claritromicina è usata per l'eradicazione di *H. pylori* (MIC  $\leq 0,25$  mg/L per isolati wild type).
- D. La correlazione tra le MIC del macrolide per *H. influenzae* e il risultato clinico è debole. Di conseguenza, i punti di rottura per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati fissati come intermedio per categorizzare *H. influenzae* wild type.
- IE – Insufficiente evidenza che le specie in questione sono un buon target per la terapia con il farmaco.

La claritromicina è usata per l'eradicazione di *H. pylori*; minima concentrazione inibente (MIC)  $\leq 0,25$  µg/ml stabilita come il punto di rottura suscettibile dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

### Suscettibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e col tempo per gli organismi selezionati e sono necessarie informazioni locali sulla resistenza, specialmente in caso di infezioni gravi. Se necessario, la consulenza di esperti dovrebbe essere richiesta quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione, sia questionabile.

<b>Specie comunemente suscettibili</b>
<b>Microorganismi aerobici Gram-positivi</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Gruppo F Streptococchi
<b>Microorganismi aerobici Gram-negativi</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Clostridium</i> spp. diversi da <i>C. difficile</i>
<b>Altri microorganismi</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Clamydophilapsitacci
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Specie per cui una resistenza acquisita può essere un problema</b>
<b>Microorganismi aerobici Gram-positivi</b>
Enterococcus spp. <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-suscettibile e meticillina-resistente <sup>+</sup> )
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
Gruppo A*, B, C, G Streptococchi
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * <sup>+</sup>
<b>Microorganismi aerobici Gram-positivi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Microorganismi intrinsecamente resistenti</b>

<b>Microorganismi aerobici Gram-negativi</b>
Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
<b>Anaerobi</b>
Fusobacterium spp.
<b>Altri microorganismi</b>
Mycobacterium tuberculosis

# resistenza  $\geq 10\%$  in almeno un Paese dell'Unione Europea

\* Specie contro le quali l'efficacia è stata dimostrata in indagini cliniche (se suscettibile)

+ Indica specie per le quali è stato osservato un elevato tasso di resistenza (cioè superiore al 50%) in uno o più aree/Paesi/regioni dell'UE

§ I punti di rottura per macrolidi e antibiotici correlati sono stati fissati come intermedio per categorizzare *H. influenzae* wild type

Altre informazioni

La suscettibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus spp.* alla claritromicina può essere predetto testando sull'eritromicina.

L'esperienza clinica ottenuta dagli studi clinici randomizzati controllati disponibili indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno in combinazione con un altro antibiotico ad esempio amoxicillina o metronidazolo e ad esempio omeprazolo (dato a livelli approvati) per 7 giorni realizzano un tasso di eradicazione di *H. pylori* superiore all'80% in pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come ci si aspettava, tassi di eradicazione significativamente più bassi furono osservati in pazienti con isolati di base di *H. pylori* metronidazolo-resistente. Perciò, si deve prendere in considerazione nella scelta di un regime di combinazione adatto per la terapia di eradicazione di *H. pylori* sia l'informazione locale sulla prevalenza delle resistenze che gli orientamenti terapeutici locali. Inoltre, in pazienti con infezione persistente, lo sviluppo potenziale di resistenza secondaria (in pazienti con ceppi suscettibili primari) nei confronti di un agente antimicrobico deve essere preso in esame per un nuovo regime di ri-trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La claritromicina è assorbita ampiamente e rapidamente dal tratto gastrointestinale – primariamente nel digiuno – ma subisce un esteso metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta per una compressa di claritromicina 250 mg è del 50% circa. Il cibo ritarda di poco l'assorbimento ma non interferisce sull'entità della biodisponibilità. Perciò, le compresse di claritromicina possono essere date senza riguardo all'assunzione di cibo. Grazie alla sua struttura chimica (6-O-Metileritromicina) la claritromicina è abbastanza resistente alla degradazione da parte dell'acido gastrico. Si sono osservati livelli plasmatici di picco di 1-2  $\mu\text{g/ml}$  di claritromicina in adulti dopo somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno. Dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il picco plasmatico era di 2,8  $\mu\text{g/ml}$ .

Dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno il 14-idrossi metabolita microbiologicamente attivo raggiunge un picco di concentrazione plasmatica di 0,6  $\mu\text{g/ml}$ . Lo steady-state si raggiunge entro 2 giorni.

### Distribuzione

La claritromicina penetra bene nei differenti compartimenti, con un volume di distribuzione stimato di 200-400 l. La claritromicina fornisce delle concentrazioni in alcuni tessuti che sono alcune volte maggiori dei livelli del farmaco nel sangue. Sono stati trovati livelli aumentati sia nel tessuto polmonare che in quello delle tonsille.

La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica.

La claritromicina è legata all'80% circa alle proteine plasmatiche ai livelli terapeutici.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La claritromicina è ampiamente e velocemente metabolizzata dal fegato, coinvolgendo il sistema del citocromo P450. Il metabolismo riguarda principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica sulla posizione del C 14.

La farmacocinetica di claritromicina è non-lineare per saturazione del metabolismo epatico ad alte dosi. L'emivita di eliminazione aumenta da 2-4 ore dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno fino a 5 ore dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno. L'emivita del 14-idrossi metabolita attivo va da 5 a 6 ore dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radioattiva il 70-80% della radioattività fu trovata nelle feci. Circa il 20-30% della claritromicina è raccolta come principio attivo immodificato nelle urine. Questa proporzione aumenta all'aumentare della dose. L'insufficienza renale aumenta i livelli di claritromicina nel plasma, se non si diminuisce la dose.

La clearance totale plasmatica è stata valutata attorno ai 700 ml/min con una clearance renale di circa 170 ml/min.

### Popolazioni speciali

Danno renale: la ridotta funzionalità renale comporta un aumento dei livelli plasmatici di claritromicina e dei livelli del metabolita attivo nel plasma.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di 4 settimane su animali, si è trovato che la tossicità della claritromicina era legata alla dose e alla durata del trattamento. In tutte le specie, i primi segni di tossicità si sono osservati nel fegato, in cui si potevano osservare lesioni entro 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli sistemici di esposizione, legati a questa tossicità non si conoscono in dettaglio, ma le dosi tossiche (300 mg/kg/die) erano chiaramente più elevate delle dosi terapeutiche raccomandate per gli uomini. Altri tessuti colpiti includevano lo stomaco, il timo ed altri tessuti linfoidi così come i reni. A dosi terapeutiche vicine l'iniezione congiuntivale e lacrimazione si sono verificate solo nei cani. Alla dose di 400 mg/kg/giorno alcuni cani e scimmie hanno sviluppato opacità e/o edema corneale.

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

Non si sono notati effetti mutageni negli studi *in vitro* e *in vivo* con claritromicina.

Studi sulla tossicità riproduttiva mostrarono che la somministrazione di claritromicina al doppio della dose clinica in conigli (e.v.) e a dieci volte la dose clinica in scimmie (per os.) implicò un'aumentata incidenza di aborti spontanei. Queste dosi furono legate a tossicità materna. Tuttavia, malformazioni cardiovascolari furono osservate in 2 studi in ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

Nei topi a dosi 70 volte superiori rispetto alle dosi cliniche si verificò la palatoschisi a varie percentuali (3-30%).

La claritromicina è stata ritrovata nel latte degli animali che allattano.

In topi e ratti di 3 giorni i valori di LD50 erano approssimativamente la metà di quelli negli animali adulti.

Gli animali giovani presentavano profili di tossicità simili agli animali maturi nonostante in alcuni studi sia stato segnalata nefrotossicità potenziata nei ratti neonati. Nei giovani animali si sono verificati anche riduzioni nel numero di eritrociti, piastrine e leucociti.

La claritromicina non è stata testata per la carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica

Povidone K 30  
Talco (E553b)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato (E470b)  
Acido stearico 50

**Rivestimento:**

Opadry Giallo contenente:  
Ipromellosa 2910 (5mPa.s) (E464)  
Glicole propilenico (E1520)  
Titanio diossido (E 171)  
Vanillina  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Talco (E553b)  
Giallo chinolina (E104)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di temperatura di conservazione.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Per 250 mg:

le compresse sono confezionate in blister trasparente PVC/PVDC/alu da: 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 o 500 compresse.

Per 500 mg:

le compresse sono confezionate in blister trasparente PVC/PVDC/alu da: 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 o 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex  
HA1 4HF,  
Regno Unito

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044779015 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779027 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779039 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779041 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 16 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779054 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779066 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779078 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779080 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779092 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779104 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779116 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779128 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779130 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 16 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779142 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779155 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779167 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779179 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779181 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
044779193 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al

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

3 Agosto 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**