

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina HEC 250 mg compresse rivestite con film
Claritromicina HEC 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Claritromicina HEC 250 mg contiene 250 mg di claritromicina.

Ogni compressa rivestita con film di Claritromicina HEC 500 mg contiene 500 mg di claritromicina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Claritromicina HEC 250 mg: compresse rivestite con film di colore bianco o quasi bianco a forma di capsula, con impresso "S21" su un lato e nulla sull'altro lato. La dimensione della compressa è 14x6.5 mm.

Claritromicina HEC 500 mg: compresse rivestite con film di colore bianco o quasi bianco di forma capsulare, con impresso "S20" su un lato e nulla sull'altro lato. La dimensione della compressa è 19x8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La claritromicina è indicata in adulti e adolescenti di 12 anni o più per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche, causate da batteri suscettibili alla claritromicina in pazienti con ipersensibilità nota 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 da streptococco
- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità da lieve a moderata
- Infezioni della cute e dei tessuti molli, di entità da lieve a moderata (impetigine, erisipela, eritrasma).
- Nell'ambito di un'appropriata combinazione con regimi terapeutici antibatterici e un appropriato agente antiulcera, per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti con ulcere associate a *H. pylori* (vedere paragrafo 4.2). Questa indicazione è limitata solamente 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 HEC compresse rivestite con film dipende dalla tipologia e dalla gravità dell'infezione e deve essere definita, in ogni caso, dal medico.

Adulti

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

Adolescenti di 12 anni o più

Come per gli adulti.

Bambini di età inferiore a 12 anni

L'uso di Claritromicina HEC non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 12 anni. Per i bambini di età inferiore ai 12 anni è disponibile una forma farmaceutica adeguata (Sospensione pediatrica).

Eradicazione di *Helicobacter pylori* nei pazienti adulti:

Per la terapia combinata per l'eradicazione dell'*H. Pylori* si devono tenere in considerazione le comuni raccomandazioni.

Anziani

Come per gli adulti.

Compromissione epatica

Si deve usare cautela quando si somministra la claritromicina in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione renale

Non sono solitamente richiesti aggiustamenti di dose tranne che nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). Se necessario un aggiustamento, il dosaggio giornaliero 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 della terapia

La durata della terapia con claritromicina dipende dalle condizioni cliniche del paziente, dalla tipologia e dalla gravità dell'infezione. In ogni caso, la durata del trattamento deve essere determinata dal medico.

- La durata abituale 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 da *Streptococco β-emolitico* la durata della terapia deve essere di almeno 10 giorni così da evitare complicazioni come febbre reumatica e glomerulonefrite.

Metodo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere ingoiata con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua).

Claritromicina HEC può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad ogni altro antibiotico macrolide, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione concomitante di claritromicina e dei seguenti principi attivi è controindicata (vedere paragrafo 4.5):

- Ergotamina, diidroergotamina
- Astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina
- Colchicina
- Ticagrelor e ranolazina
- Inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) che sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina e simvastatina).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o aritmia ventricolare cardiaca, incluse le torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4).

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta della claritromicina per il trattamento di un singolo paziente deve essere fatta tenendo in considerazione l'appropriatezza d'uso di un agente antibatterico macrolide sulla base di una adeguata diagnosi per accertare l'eziologia batterica dell'infezione nelle indicazioni approvate e la prevalenza della resistenza alla claritromicina o altri macrolidi. Nelle aree con alta incidenza di resistenza alla eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del pattern di suscettibilità alla claritromicina e agli altri antibiotici. Come per altri macrolidi, sono stati riportati per claritromicina elevati tassi di resistenza dello *Streptococcus Pneumoniae* in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si trattano infezioni causate da *Streptococcus Pneumoniae*. Per la faringite batterica l'uso di claritromicina è raccomandato solo nei casi in cui non è possibile la terapia di prima linea con beta-lattamici.

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

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

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto malattie epatiche pregresse oppure possono aver assunto altri farmaci epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e contattare il medico nel caso si sviluppino segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urina scura, prurito o addome molle.

Sono stati riportati casi di colite pseudomembranosa la cui entità può variare da lieve a pericolosa per la vita, 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. E' necessaria un'anamnesi medica accurata, 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 riportata esacerbazione dei sintomi di miastenia grave in pazienti in terapia con claritromicina (vedere paragrafo 4.8).

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

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

A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT, la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, ipomagnesiemia, bradicardia (<50 bpm), o durante la somministrazione concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QT o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

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 acquisita in comunità. Per quel che riguarda la polmonite originata in ambiente ospedaliero la claritromicina deve essere utilizzata in associazione ad antibiotici appropriati.

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*, i quali possono essere resistenti ai macrolidi. E' pertanto importante effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possano venire impiegati (per esempio a causa di allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere i farmaci d'elezione. Attualmente i macrolidi sembrano avere un ruolo solo per certe infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), nell'acne volgare e 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, la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, la terapia con la claritromicina deve essere sospesa immediatamente e si deve avviare il prima possibile un trattamento adeguato.

Medicinali che inducono l'enzima del citocromo CYP3A4

La claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata contemporaneamente a farmaci che inducono l'enzima del 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). Deve essere usata cautela quando la claritromicina è prescritta insieme ad altre statine. Sono stati riferiti casi di rhabdomiolisi in pazienti che avevano assunto claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di miopatia. In situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa possibile di statina. Si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose delle statine oppure l'impiego di statine che non dipendano dal metabolismo del CYP3A (per esempio fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci ipoglicemizzanti orali/insulina: l'impiego contemporaneo di claritromicina e farmaci ipoglicemizzanti orali (come le sulfaniluree) e/o 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 essere monitorati frequentemente quando i pazienti assumono claritromicina ed 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 a 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 di interazione

L'impiego dei seguenti medicinali è fortemente controindicato a causa dei loro potenziali gravi effetti di interazione (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, incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano claritromicina e pimozide contemporaneamente.

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 prolungamento 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 sierico del metabolita acido della terfenadina 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**

Le segnalazioni post-marketing 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 medicinali è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

- **Colchicina**

La colchicina è un substrato sia del CYP3A che del trasportatore di efflusso, glicoproteina P (Pgp). E' noto che la claritromicina e gli altri macrolidi sono inibitori di CYP3A e Pgp. Se somministrata contemporaneamente alla claritromicina, l'esposizione alla colchicina può essere aumentata con incremento delle reazioni avverse con esiti potenzialmente fatali, specialmente in pazienti con compromissione renale o epatica che hanno usato anche un inibitore della glicoproteina-P o un potente inibitore del CYP3A.

- **Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (statine)**

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché le statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina incrementa le loro concentrazioni plasmatiche, con aumento del rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi. Segnalazioni di rabdomiolisi sono state ricevute per pazienti che avevano assunto claritromicina contemporaneamente a queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina e simvastatina deve essere sospesa durante il corso del trattamento.

Si richiede cautela quando la claritromicina è prescritta insieme alle statine. In situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine può essere evitato, è raccomandato di prescrivere la più bassa dose possibile della statina. L'uso di una statina non influenzata dal metabolismo del CYP3A (per esempio fluvastatina) può essere preso in considerazione. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di miopatia.

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

I farmaci induttori del CYP3A (per es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, 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 CYP3A, in quanto possono essere elevati a causa dell'inibizione esercitata dalla claritromicina sul CYP3A (vedere anche le corrispondenti informazioni dell'induttore del CYP3A4 somministrato). La somministrazione concomitante di rifabutina e claritromicina ha comportato un aumento dei livelli sierici di rifabutina e una riduzione dei livelli sierici di claritromicina insieme ad un conseguente aumento del rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o sospetti di influenzare le concentrazioni circolanti di claritromicina; 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 l'efavirenz, la nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina ed abbassarne così i livelli plasmatici, mentre aumentano quelli della 14-OH-claritromicina, un metabolita che è anche microbiologicamente attivo. Siccome l'attività microbiologica della claritromicina e della 14-OH-claritromicina è diversa per batteri differenti, l'effetto terapeutico voluto può risultare compromesso nel corso della somministrazione contemporanea di claritromicina e di induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata ridotta dalla etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, sono aumentate. Poiché la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il *Micobacterium Avium Complex* (MAC), l'attività complessiva contro il patogeno può essere alterata; pertanto devono essere prese in considerazione trattamenti alternativi alla claritromicina per il trattamento del MAC.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg al giorno e claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha portato ad aumenti della concentrazione minima media di claritromicina allo stato stazionario (C_{min}) e dell'area sotto la 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 reso necessario alcun aggiustamento del dosaggio della claritromicina.

Anticoagulanti orali

La somministrazione simultanea di claritromicina e warfarin può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumenti dell'attività di anticoagulanti orali in pazienti in trattamento con agenti antibatterici, come i macrolidi. Il rischio può variare in funzione dell'infezione pre-esistente, dell'età e dello stato generale del paziente così che il contributo dei macrolidi all'incremento dell'INR (International Normalized Ratio) è difficile da valutare. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'INR durante e poco dopo la co-somministrazione dei macrolidi con un 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} del 182% e l'AUC del 77% con somministrazione concomitante 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 funzione renale normale. Tuttavia nei pazienti con compromissione renale, 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 di claritromicina superiori a 1 mg/die 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 insieme ad altri inibitori della proteasi dell'HIV, compresi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, Interazioni farmacologiche bidirezionali).

Effetti della claritromicina su altri 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 può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del principio attivo che possono aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli effetti indesiderati del medicinale concomitante. La claritromicina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con altri farmaci noti come substrati enzimatici del CYP3A, specialmente se il substrato del CYP3A 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 può essere preso in considerazione e, se possibile, le concentrazioni sieriche dei principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP3A devono essere attentamente monitorate nei pazienti che assumono contemporaneamente claritromicina.

I seguenti principi attivi o classi di farmaci sono noti o sospettati per essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi dell'ergot, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (per es. warfarin), pimoziide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. Principi attivi 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'impiego contemporaneo di claritromicina e ipoglicemizzanti orali e/o insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Con certi principi attivi ipoglicemizzanti come la nateglinide, il pioglitazone, la repaglinide e il rosiglitazone può verificarsi l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e causare ipoglicemia quando usati in concomitanza. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli del glucosio.

Antiaritmici

Vi sono state segnalazioni post-marketing di torsione di punta verificatesi con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Durante la co-somministrazione di claritromicina con questi principi attivi, gli elettrocardiogrammi devono essere monitorati per eventuali prolungamenti dell'intervallo QT.

Durante la terapia con claritromicina devono essere monitorati i livelli sierici di chinidina e disopiramide.

Omeprazolo

La claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in combinazione con omeprazolo (40 mg al giorno) a soggetti adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche di omeprazolo allo *steady state* sono aumentate (C_{max} , AUC_{0-24} e $t_{1/2}$ sono aumentati rispettivamente del 30%, 89% e 34%) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio nelle 24 ore del pH gastrico è stato di 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 somministrazione concomitante di claritromicina. E' probabile che la co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil provochi un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Quando questi principi attivi vengono somministrati con claritromicina deve essere presa in considerazione una riduzione delle dosi di sildenafil, tadalafil e vardenafil.

Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano che si è verificato un aumento modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0,05$) dei livelli circolanti di teofillina o carbamazepina, quando entrambi questi farmaci sono stati somministrati in concomitanza con claritromicina. Può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Tolterodina

La via primaria del metabolismo della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme della popolazione priva di CYP2D6, la via

metabolica individuata è mediante il CYP3A. In questo sottogruppo di popolazione l'inibizione del CYP3A provoca concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate e con un potenziale rischio di sovradosaggio. In presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, può essere necessaria una riduzione della dose di tolterodina.

Triazolobenzodiazepine (come alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato somministrato in associazione 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 claritromicina e midazolam per via orale deve essere evitata. Se midazolam viene co-somministrato per via endovenosa con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per consentire un aggiustamento posologico. Le stesse precauzioni valgono anche per altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, inclusi triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine la cui eliminazione non dipende dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione clinicamente importante con claritromicina.

In seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam ci sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. sonnolenza e confusione). Si suggerisce di monitorare il paziente per eventuali incrementi degli effetti farmacologici a carico del SNC.

Interazioni con altri farmaci

Digossina

Si pensa che la digossina sia un substrato per il trasportatore d'efflusso, la P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina è nota inibire la Pgp. Quando la claritromicina e la digossina vengono somministrate assieme, l'inibizione di Pgp da parte della claritromicina può portare ad un aumento dell'esposizione alla digossina.

Sono state segnalate elevate concentrazioni sieriche di digossina durante la sorveglianza post-marketing in pazienti che assumevano claritromicina e digossina contemporaneamente. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici coerenti con la 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 distanziando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di 4 ore tra le loro assunzioni. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti pediatrici infettati dall'HIV che assumono la claritromicina in 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 venissero 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 l'atazanavir sono substrati ed inibitori di CYP3A e ci sono evidenze 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 ed una riduzione del 70% dell'esposizione alla 14-OH-claritromicina, con un 28% di incremento della AUC di atazanavir. A causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con funzione 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 1000 mg/die non devono essere somministrate contemporaneamente ad inibitori della proteasi.

Agenti bloccanti dei canali del calcio

Si consiglia cautela riguardo la somministrazione concomitante di claritromicina e agenti bloccanti dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (per es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come degli agenti bloccanti dei canali del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono state riscontrate ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica in pazienti che prendono claritromicina e verapamil contemporaneamente.

Itraconazolo

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

Saquinavir

Sia la claritromicina che il 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 del 40% circa più alti di quelli osservati con la claritromicina da sola. Non si richiede alcun aggiustamento posologico in caso di somministrazione concomitante dei due principi attivi a dosi/formulazioni studiate per un lasso di tempo limitato. Le osservazioni tratte da studi di interazione farmacologica con l'impiego della formulazione in capsule di gelatina molle possono 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 possono non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato contemporaneamente al ritonavir, si devono tenere presenti gli effetti potenziali del ritonavir sulla claritromicina.

Verapamil

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

La claritromicina ha mostrato di non interagire 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 in stato di gravidanza esposte nel primo trimestre indicano un possibile aumentato rischio di aborti. Fino ad oggi non vi sono altri dati epidemiologici disponibili a riguardo.

I dati ottenuti da studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per la specie umana è sconosciuto. La claritromicina deve essere usata durante la gravidanza solamente dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

La claritromicina e il suo metabolita attivo sono secreti nel latte materno. Pertanto, diarrea e infezioni micotiche delle membrane mucose possono verificarsi nei bambini allattati al seno, tanto da dover sospendere l'allattamento. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta in considerazione. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato in relazione al rischio potenziale per il bambino.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto della claritromicina sulla fertilità nell'uomo. Nel ratto, i pochi 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 della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima di guidare o usare macchinari si deve prendere in considerazione il possibile verificarsi di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento che possono verificarsi con l'uso di questo medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti e comuni correlate alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta che in quella 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 di pazienti con o senza pregresse infezioni micobatteriche.

b. Riassunto tabulato delle reazioni avverse

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

Le reazioni 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-marketing; non si possono valutare sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità, quando è stato possibile valutarla.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1000, < 1/100$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Cellulite ¹ , candidiasi, gastroenterite ² , infezione ³ , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela, eritrasma
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario⁵			Reazione anafilattoide ¹ , ipersensibilità	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	Ipoglicemia ⁶
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, nervosismo ³ , crisi con urla ³	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anormali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , capogiro, sonnolenza ⁷ , tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, compromissione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , prolungamento dell'intervallo QT nell'ECG ⁸ , extrasistoli ¹ , palpitazioni	Torsione di punta ⁸ , tachicardia ventricolare ⁸
Patologie vascolari		Vasodilatazione ¹		Emorragia ⁹
Patologie respiratorie, toraciche e			Asma ¹ , epistassi ² , embolia polmonare ¹	

mediastiniche				
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, decolorazione della lingua, decolorazione dei denti ¹³
Patologie epatobiliari		Anomalie nei test di funzionalità epatica	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gammaglutamiltransferasi ⁴	Insufficienza epatica ¹¹ , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa ¹ , prurito, orticaria, eruzione maculopapulare ³	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ , necrosi epidermica tossica ⁵ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, porpora di Henoch-Schönleins
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari ³ , rigidità muscoloscheletrica ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisi ^{2, 12} , miopatia
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina ematica ¹ , aumento dell'urea ematica ¹	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite nel sito di iniezione ¹	Dolore al sito di iniezione ¹ , infiammazione al sito di iniezione ¹	Malessere ⁴ , piressia ³ , astenia, dolore toracico ⁴ , brividi ⁴ , affaticamento ⁴	
Esami diagnostici			Rapporto albumine/globuline anormale ¹ , aumento della fosfatasi alcalina	Aumento dell'International Normalized Ratio ⁹ , prolungamento del

			emattica ⁴ , aumento della lattato deidrogenasi emattica ⁴	tempo di protrombina ⁹ , urine di colore anomalo
--	--	--	--	---

¹ Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in polvere per soluzione iniettabile

² Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio prolungato

³ Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in granuli per sospensione orale

⁴ Reazioni avverse segnalate solo per la formulazione in compresse a rilascio immediato

^{5,8,10,11,12} Vedere paragrafo 4.8 a)

^{6,7,9} Vedere paragrafo 4.8 c)

¹³ La decolorazione dei denti è generalmente reversibile mediante una seduta di pulizia dentale

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Flebite al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, dolore ed infiammazione al vaso del sito di iniezione sono specifiche della formulazione della claritromicina per uso endovenoso.

Vi sono state segnalazioni di esempi molto rari di insufficienza epatica ad esito fatale, in generale associati a patologie gravi sottostanti e/o a terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

Si dovrà fare particolare attenzione alla diarrea, in quanto è stata segnalata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) con l'impiego di quasi tutti i farmaci antibiotici, compresa la claritromicina, che può variare, in gravità, da diarrea lieve a colite fatale (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di reazioni di ipersensibilità acuta grave, come l'anafilassi, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica la terapia con la claritromicina deve essere sospesa immediatamente e si deve avviare il prima possibile un trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.4).

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

E' stata segnalata colite pseudomembranosa, la cui entità può variare da lieve a pericolosa per la vita, con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa la claritromicina. E' pertanto importante tenere in considerazione questa diagnosi in pazienti che sviluppano diarrea a seguito di somministrazione di agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4).

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

Vi sono state segnalazioni post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente negli anziani e/o in pazienti con insufficienza renale, alcune con esito fatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ci sono state rare segnalazioni di ipoglicemia, alcune delle quali sono intervenute in pazienti in trattamento concomitante con farmaci antidiabetici orali od insulina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti sul 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 (vedere paragrafo 4.5).

C'è un rischio di grave emorragia e di significativi incrementi dell'INR e del tempo di protrombina, quando la claritromicina viene somministrata contemporaneamente al warfarin. L'INR ed il tempo di protrombina devono essere monitorati frequentemente, se i pazienti assumono claritromicina ed anticoagulanti orali in contemporanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ci sono state rare segnalazioni di claritromicina compresse a rilascio prolungato nelle feci, molte delle quali relative a pazienti con alterazioni gastrointestinali anatomiche (comprese ileostomie o colostomie) o funzionali con tempi di transito gastrointestinale ridotti. In numerose segnalazioni residui di compresse sono stati ritrovati nelle feci di pazienti con diarrea. Si raccomanda che i pazienti in cui si riscontrano residui di compresse nelle feci e non manifestano miglioramenti della loro patologia vengano trattati con una formulazione di claritromicina diversa (per es. sospensione) o con un altro antibiotico.

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

d. Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi clinici in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età usando la formulazione in sospensione per uso pediatrico. Pertanto, i bambini con meno di 12 anni di età devono utilizzare la claritromicina in sospensione per uso pediatrico.

e. Altre popolazioni speciali

Pazienti immunocompromessi

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

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei pazienti adulti in trattamento con dosi giornaliere totali di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi uditivi, aumenti della transaminasi sierica glutamica-ossaloacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutamica-piruvica (SGPT). Altri eventi con bassa frequenza hanno compreso dispnea, insonnia e secchezza delle fauci. L'incidenza era comparabile tra i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma in generale circa da tre a quattro volte più frequente in quei pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state fatte analizzando quei valori al di fuori dei livelli altamente anormali (cioè del limite estremo alto o basso) per il test specificato. Sulla base di questi criteri dal 2% al 3% circa di quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg di claritromicina al giorno presentavano alti livelli gravemente alterati di SGOT e SGPT ed una anormale conta 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 4000 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi dell'intossicazione

Le segnalazioni indicano che è lecito prevedere che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina produca sintomi gastrointestinali. Un paziente con un'anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 grammi di claritromicina e ha mostrato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia e ipossiemia.

Terapia dell'intossicazione

Non ci sono antidoti specifici per il sovradosaggio. I livelli sierici di claritromicina possono essere ridotti dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico; macrolidi, Codice ATC: J01FA09

Meccanismo d'azione

Claritromicina è un derivato semi-sintetico dell'eritromicina A. La claritromicina esercita la sua azione antibatterica legandosi alla subunità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e sopprime la sintesi proteica. È altamente potente nei confronti di un'ampia varietà di organismi gram-positivi e gram-negativi aerobi e anaerobi. Le concentrazioni minime inibenti (MIC) della claritromicina sono generalmente inferiori di due volte alle MIC dell'eritromicina.

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

Rapporto PK/PD

La claritromicina è ampiamente distribuita nei tessuti corporei e nei fluidi. A causa dell'alta penetrazione nei tessuti, le concentrazioni intracellulari sono più alte di quelle nel siero.

I più importanti parametri farmacodinamici per la previsione dell'attività macrolidica non sono stabiliti in maniera conclusiva. Il tempo delle MIC (T/MIC) può correlarsi meglio all'efficacia della claritromicina, tuttavia, poiché le concentrazioni di claritromicina raggiunte nel tessuto respiratorio e nei fluidi del rivestimento epiteliale superano quelle raggiunte nel plasma, usando parametri basati sulle concentrazioni plasmatiche è possibile sbagliare nella predizione accurata della risposta per le infezioni del tratto respiratorio.

Meccanismi di resistenza

I meccanismi di resistenza contro gli antibiotici macrolidi includono le alterazioni del sito bersaglio dell'antibiotico oppure si basano su una modificazione e/o sull'efflusso attivo dell'antibiotico. Lo sviluppo di resistenze può essere mediato attraverso i cromosomi o i plasmidi, essere indotto o esistere costitutivamente. I batteri resistenti ai macrolidi producono enzimi che provocano la metilazione dei residui di adenina a livello dell'RNA ribosomiale e, di conseguenza, l'inibizione del

legame degli antibiotici al ribosoma. Gli organismi resistenti ai macrolidi generalmente manifestano resistenza crociata alle lincosamidi e alla streptogramina B, grazie alla metilazione del sito di legame ribosomiale. Anche la claritromicina rientra tra i forti induttori di questo enzima. Inoltre i macrolidi svolgono un'azione batteriostatica mediante l'inibizione della peptidil-transferasi dei ribosomi.

Esiste una resistenza crociata completa tra claritromicina, eritromicina e azitromicina. Gli stafilococchi resistenti alla meticillina e lo *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina sono resistenti ai macrolidi, come claritromicina.

Breakpoints

Il Comitato Europeo per i Test di sensibilità agli Antibiotici (EUCAST) del 27.04.2010 (v 1.1) ha stabilito per claritromicina i seguenti breakpoints, separando gli organismi suscettibili dagli organismi resistenti.

Breakpoints per la claritromicina correlati alla specie^{B,C}		
Patogeni	Suscettibili ≤ (mg/L)	Resistenti > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> dei gruppi A, B, C, G	0.25	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> D	0.25	0.5
Altri streptococchi	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Anaerobi Gram-positivi (eccetto <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Anaerobi Gram-negativi	-	-
Break-points A non correlati alla specie	IE	IE

- A. I breakpoints non correlati alla specie sono stati principalmente determinati sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC delle specifiche specie. Si devono usare solo per le specie non menzionate nella tabella o nelle note. Tuttavia, i dati farmacodinamici per il calcolo dei breakpoints di macrolidi, lincosamine e streptogramine non correlati alla specie non sono robusti, quindi IE.
- B. L'eritromicina può essere usata per determinare la suscettibilità agli altri macrolidi (azitromicina, claritromicina e roxitromicina) dei batteri elencati.
- C. La claritromicina è usata per l'eradicazione di *H. pylori* (MIC ≤ 0.25 mg/L per gli isolati wild type).
- D. La correlazione tra le MIC del macrolide per *H. influenzae* ed il risultato clinico è debole. Pertanto, i breakpoints per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati fissati per classificare il ceppo wild type di *H. influenzae* come intermedio.
- IE – Evidenza insufficiente che la specie in questione sia un buon target per la terapia con il farmaco.

La claritromicina è usata per l'eradicazione di *H. pylori*, la concentrazione minima inibente (MIC) ≤ 0.25 µg/ml è stata stabilita come il breakpoint suscettibile dall'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio (CLSI).

Suscettibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e col tempo per le specie selezionate e sono necessarie informazioni locali sulla resistenza, specialmente nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di esperti se la prevalenza locale della resistenza è tale da mettere in discussione l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus gruppo F</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Clostridium spp. diversi da C. difficile</i>
Altri microrganismi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Clamydophilapsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium spp</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus spp.</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus (meticillina-sensibile e meticillina-resistente⁺)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Streptococcus dei gruppi A*, B, C, G</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [*]
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Helicobacter pylori</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
Microrganismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Fusobacterium spp.</i>
Altri microrganismi
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

resistenza $\geq 10\%$ in almeno un paese dell'Unione Europea.

* L'efficacia contro la specie è stata dimostrata negli studi clinici (se suscettibile)

+ Indica la specie per la quale è stata osservata un'alta percentuale di resistenza (per es. maggiore del 50%) in una o più di un'area/paese/regione dell'Unione Europea.

§ I breakpoints per i macrolidi e gli antibiotici correlati sono stati fissati per categorizzare il ceppo wild type di *H. Influenzae* come intermedio.

Altre informazioni

La suscettibilità e la resistenza di *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus spp.* alla claritromicina possono essere predette testando l'eritromicina.

La maggior parte dell'esperienza clinica ottenuta dagli studi clinici randomizzati controllati 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 (somministrato alle dosi approvate) per 7 giorni realizzano un tasso di eradicazione di *H. pylori* superiore all'80% in pazienti con ulcere gastro-doudenali. Come ci si aspettava, tassi di eradicazione significativamente più bassi sono stati osservati in pazienti con isolati basali di *H. pylori* metronidazolo-resistente. Perciò, si devono prendere in considerazione sia l'informazione locale sulla prevalenza della resistenza che le linee guida terapeutiche locali nella scelta di un regime di combinazione adatto per la terapia di eradicazione di *H. pylori*. 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 trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La claritromicina è assorbita ampiamente e rapidamente dal tratto gastrointestinale – principalmente 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-OMetileritromicina) la claritromicina è abbastanza resistente alla degradazione da parte dell'acido gastrico. Si sono osservati livelli plasmatici di picco di 1–2 µg/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 µg/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 µg/ml. Lo steady-state si raggiunge entro 2 giorni di trattamento.

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 parecchie volte maggiori dei livelli della sostanza nel sangue. Sono stati trovati livelli aumentati sia nel tessuto polmonare che in quello delle tonsille. La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica.

Ai livelli terapeutici l'80% circa della claritromicina è legata alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

La farmacocinetica della claritromicina è non-lineare per saturazione del metabolismo epatico ad alte dosi. L'emivita di eliminazione aumentava 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 2 volte al giorno.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radioattiva il 70-80% della radioattività è stata 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 plasmatica totale è stata valutata attorno ai 700 ml/min con una clearance renale di circa 170 ml/min.

Popolazioni speciali

Compromissione renale: la ridotta funzione 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, è stato trovato che la tossicità della claritromicina era legata alla dose ed 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 l'uomo. Altri tessuti colpiti comprendono lo stomaco, il timo e altri tessuti linfoidei nonché i reni. A dosi vicine a quelle terapeutiche si sono verificate solo nei cani iniezione congiuntivale (iperemia) e lacrimazione. Alla dose di 400 mg/kg/die alcuni cani e scimmie hanno sviluppato opacità corneale e/o edema.

In vitro e *in vivo* gli studi hanno mostrato che la claritromicina non aveva potenziale genotossico.

Non sono stati osservati effetti mutageni negli studi *in vitro* e *in vivo* con claritromicina.

Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato che la somministrazione di claritromicina a dosi doppie rispetto a quella clinica nei conigli (*ev*) e dieci volte superiori nelle scimmie (via orale) ha provocato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei. Queste dosi erano correlate a tossicità materna. Nel corso degli studi sui ratti non è stata osservata embriotossicità né teratogenicità. Tuttavia, malformazioni cardiovascolari sono state osservate in due studi sui ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/die.

Nei topi a dosi 70 volte superiori alle dosi cliniche si è verificata palatoschisi con incidenze diverse (3-30%).

La claritromicina è stata rivenuta nel latte degli animali in allattamento.

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

Gli animali giovani hanno presentato un profilo di tossicità simile agli animali adulti sebbene in alcuni studi sia stato riportato un aumento della nefrotossicità nei ratti appena nati. È stata riscontrata una piccola riduzione del numero di eritrociti, piastrine e leucociti negli animali giovani.

La claritromicina non è stata testata per carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone K29/32
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse di Claritromicina HEC 250 mg:

Blister (blister opaco, bianco, in PVC/PVDC/ALU) in confezioni da 6, 10, 12, 20 e 24 compresse.

Compresse di Claritromicina HEC 500 mg:

Blister (blister opaco, bianco, in PVC/PVDC/ALU) in confezioni da 10, 14, 20 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlino
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042610016 - "250 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610028 - "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610030 - "250 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610042 - "250 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610055 - "250 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610067 - "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610079 - "500 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610081 - "500 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042610093 - "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO