

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WINCLAR 500 mg Compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

WINCLAR 500 mg Compresse rivestite:

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

claritromicina 500 mg

Eccipiente(i) con effetti noti: Glicole propilenico

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

WINCLAR è indicato negli adulti e in bambini di età superiore ai 12 anni.

Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina.

Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali.

Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche.

Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette.

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

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

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di claritromicina nell'adulto e nei bambini oltre i 12 anni di età è di 250 mg ogni 12 ore.

Nei casi di infezioni gravi il dosaggio può essere aumentato fino a 500 mg ogni 12 ore.

La durata usuale del trattamento è 5 – 14 giorni, ad esclusione del trattamento per la polmonite acquisita in comunità e la sinusite che richiedono 6-14 giorni.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale in cui la clearance della creatinina è minore di 30 ml/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 50%, ad esempio 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno in caso di infezioni gravi.

In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre 14 giorni.

Nei pazienti adulti con infezioni da micobatteri, la dose raccomandata è 500 mg due volte al giorno. Si raccomanda, nel trattamento di infezioni diffuse da *Mycobacterium Avium Complex* in pazienti affetti da AIDS, di proseguire il trattamento fino all'ottenimento di risultati clinici o microbiologici e comunque a discrezione del medico curante. La claritromicina deve essere usata in combinazione con altri farmaci antimicobatterici.

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

Tripla terapia:

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

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

Doppia terapia:

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

Claritromicina 500 mg tre volte al giorno in associazione con lansoprazolo 60 mg al giorno per 14 giorni. Una ulteriore soppressione della secrezione acida può essere richiesta per la riduzione dell'ulcera.

Claritromicina è stata usata inoltre anche nei seguenti schemi terapeutici:

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

Popolazione pediatrica

Nei bambini oltre i 12 anni di età: come per gli adulti.

Nei bambini con meno di 12 anni di età, l'uso di Winclar compresse rivestite non è raccomandato. In tali pazienti **usare Winclar 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale.**

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide e terfenadina, dal momento che possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina.
- Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).
- Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

- La claritromicina non deve essere somministrata contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), che sono estensivamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale.
- Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'utilizzo di una qualsiasi terapia antibiotica, come con claritromicina, per trattare le infezioni da *H. pylori* può provocare l'insorgenza di batteri resistenti.

La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Come con altri antibiotici l'uso prolungato di claritromicina può provocare l'insorgenza di sovrainfezioni da batteri resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie. È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8 inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti.

Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da *Clostridioides difficile* (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del *C. difficile*. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da *Clostridioides difficile*). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici.

Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta, nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo e negli anziani (oltre 65 anni).

Colchicina

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza

renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici. È consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento.

Eventi cardiovascolari:

È stato osservato, in pazienti trattati con macrolidi inclusa la claritromicina (vedere paragrafo 4.8), il prolungamento dell'intervallo QT che riflette gli effetti sulla ripolarizzazione cardiaca che comporta un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta.

A causa dell'aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta), l'uso di claritromicina è controindicato: in pazienti che assumono astemizolo, cisapride, domperidone, pimizide e terfenadina; nei pazienti con ipokaliemia; e in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o aritmia cardiaca ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante;
- pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT diversi da quelli controindicati.

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

Polmonite

In previsione dell'emergente resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata

Queste infezioni sono molto spesso provocate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina.

Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo.

Claritromicina deve essere utilizzata con cautela quando somministrata contemporaneamente a farmaci in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina.

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine.

Può essere considerato l'utilizzo di una statina non dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina possono condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali

C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali.

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Questo farmaco contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo farmaco contiene 14,62 mg di glicol propilenico per compressa.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica.

Astemizolo, cisapride, domperidone, pimoziide e terfenadina

Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimoziide (vedere paragrafo 4.3).

In letteratura è riportato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentandone i livelli che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali QT prolungato, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani, la concomitante somministrazione di claritromicina e terfenadina ha portato ad un incremento di due-tre volte del livello sierico del metabolita acido della terfenadina e ad un prolungamento dell'intervallo QT che non ha

portato a nessun effetto clinico rilevabile. Effetti simili sono stati associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

Alcaloidi dell'ergot

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

Midazolam orale

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi.

Sono stati riportati casi di rhabdmiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Lomitapide

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

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica.

Inoltre, potrebbe essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina, associati ad un maggiore rischio di uveite.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici

del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico previsto potrebbe essere annullato nel corso della somministrazione concomitante di claritromicina e di induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il *Mycobacterium Avium Complex* (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina.

Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 50%; in pazienti nei quali $CL_{CR} < 30$ ml/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 75%. Non somministrare contemporaneamente più di 1 g/giorno di claritromicina con ritonavir.

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

Effetti della claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

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

L'uso di claritromicina è controindicato nei pazienti che ricevono i substrati del CYP3A, quali astemizolo, cisapride, domperidone, pimizide e terfenadina a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso della claritromicina è anche controindicato con alcaloidi dell'ergot, midazolam orale, inibitori della HMG CoA reductasi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad es. lovastatina e simvastatina), colchicina, ticagrelor e ranolazina (vedere paragrafo 4.3).

È richiesta cautela laddove la claritromicina viene somministrata in concomitanza con altri medicinali noti per essere substrati enzimatici del CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I medicinali o classi di medicinali noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono (ma questo elenco non è completo): alprazolam, carbamazepina, cilostazolo, ciclosporina, disopiramide, ibrutinib, metilprednisolone, midazolam (endovenoso), omeprazolo, anticoagulanti orali (ad es. warfarin, rivaroxaban, apixaban), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina), chinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vinblastina.

Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)

Il DOAC dabigatran è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina è co-somministrata con questi agenti, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiarritmici

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

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

Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina

Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio.

Omeprazolo

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

Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2, quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7, quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

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

Tolterodina

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

Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa e di 7 volte in seguito alla somministrazione di questo farmaco per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina deve essere evitata. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento del dosaggio. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina.

Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò potrebbe determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale.

Altre interazioni farmacologiche

Colchicina

La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'*efflux transporter*, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina ed altri macrolidi inibiscono il CYP3A e la Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione del CYP3A e/o della Pgp da parte della claritromicina può portare ad aumentata esposizione alla colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'*efflux transporter*, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina è in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina potrebbe determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni

plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

La concomitante somministrazione di claritromicina per via orale e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, è opportuno sfalsare le due somministrazioni per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici affetti da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa.

Fenitoina e valproato:

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

Interazioni Farmacologiche Bidirezionali:

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non deve essere necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 mL/min), il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 mL/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

Bloccanti del canale del calcio

È consigliata attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e calcio-antagonisti metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come quelle dei calcio-antagonisti possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente.

Itraconazolo

La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina ed itraconazolo in concomitanza devono essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi del potenziamento e del prolungamento degli effetti farmacologici di questi farmaci.

Saquinavir

La claritromicina e il saquinavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani

ha determinato valori basali di AUC e C_{max} che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati ricorrendo alla formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti somministrando saquinavir in monoterapia potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere sulla claritromicina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

La sicurezza di claritromicina nell'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base di risultati variabili ottenuti da studi su animali e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale non può essere esclusa. Alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto all'assenza di uso di antibiotici o all'uso di altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di gravi malformazioni congenite con l'uso di macrolidi, compresa la claritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti.

Pertanto l'uso durante la gravidanza non è raccomandato senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento:

Non è stata stabilita la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento al seno dei neonati. La claritromicina è escreta nel latte materno in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceverebbe circa l'1,7% della dose materna di claritromicina aggiustata per il peso.

Fertilità:

Studi condotti sul ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono disponibili dati dell'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Il rischio di vertigini, capogiri, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi od utilizzi macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8).

Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali, durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni micobatteriche pre-esistenti.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione:

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).

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere stimata.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida, infezione ¹ , infezione della vagina.	Colite pseudomembranosa, erisipela.
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia ² , piastrinosi ¹ , eosinofilia ² .	Agranulocitosi, trombocitopenia.
Disturbi del sistema immunitario		ipersensibilità.	Reazione anafilattica, angioedema.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, appetito ridotto.	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, nervosismo ¹ .	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania.
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea, perversione del gusto.	Capogiro, sonnolenza ⁴ , tremore.	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnitus.	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		Palpitazioni.	Torsione di punta ⁵ , tachicardia ventricolare ⁵ , fibrillazione ventricolare.
Patologie vascolari			Emorragia ⁶
Patologie gastrointestinali	Diarrea ⁷ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale.	Gastrite, stomatite, glossite, distensione dell'addome ² , costipazione, bocca secca, eruttazione,	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti.

		flatulenza.	
Patologie epatobiliari		Colestasi ² , epatite ² ,	Insufficienza epatica ⁷ , ittero epatocellulare.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi.	Prurito, orticaria, esantema maculopapulare ¹ .	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson ³ , necrolisi tossica epidermica ³ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari ¹ .	Rabdomiolisi ^{**} , ⁹ , miopatia.
Patologie renali e urinarie			Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere ² , Piressia ¹ , astenia. Dolore toracico ² , brividi ² , affaticamento ² .	
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica anormali.	Fosfatasi alcalina ematica aumentata ² , lattico-deidrogenasi ematica aumentata ² , prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico ⁵ , alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, gamma-glutamilttrasferasi aumentata ² .	Aumento del rapporto internazionale normalizzato ⁶ , tempo di protrombina prolungato ⁶ .

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina.

**In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo.

¹ Reazione avversa riportata solo per la formulazione granulato per sospensione orale

² Reazione avversa riportata solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

^{3,5,7,8} Vedere paragrafo a)

^{4,6,9} Vedere paragrafo c)

c. *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5).

d. *Popolazioni pediatriche*

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica.

Ci si aspetta che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano equiparabili a quelle che si verificano negli adulti.

e. *Pazienti immunocompromessi*

In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con un alto dosaggio di claritromicina per lunghi periodi è stato difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente.

Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori Glutammico-Ossalacetico Transaminasi Sierica (SGOT) e Glutammico-Piruvico Transaminasi Sierica (SGPT). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei normali valori è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune

terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi

Codice ATC: J01FA09

La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH₃O.

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

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

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

BREAKPOINTS

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

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

L'emivita del composto è pari a 6.3 ore.

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

In vitro

Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici.

In vivo

In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo.

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

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

La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina.

L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore.

A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

Studi di fertilità e riproduzione condotti su ratti maschi e femmine hanno mostrato che dosi giornaliere di 150 fino a 160 mg/kg/die non hanno causato effetti avversi sul ciclo estrale, sulla fertilità, sul parto e sul numero e vitalità della prole. I livelli plasmatici nei ratti dopo una dose di 150 mg/kg/die erano due volte i livelli plasmatici umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Croscarmellosio sodico, cellulosa microcristallina, gel di silice, povidone, acido stearico, magnesio stearato, talco; soluzione ricoprente: ipromellosa, idrossipropilcellulosa, glicole propilenico, sorbitan monoleato, E-171, acido sorbico, vanillina, E-104.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente blister opaco; confezione da 14 compresse rivestite da 500 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – Via del Mare 36 – Pomezia (Roma)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

WINCLAR 500 mg Compresse rivestite - 14 compresse AIC 037446061

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

WINCLAR 500 mg Compresse rivestite 31.12.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WINCLAR 250 mg/5 mL granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

WINCLAR 250 mg/5 mL granulato per sospensione orale:

100 mL di sospensione ricostituita contengono:

principio attivo: claritromicina 5,00 g

eccipienti con effetti noti: saccarosio (455 mg/ml)

olio di ricino 6,4 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

WINCLAR 250 mg/5ml è indicato nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età.

Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina. Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette.

Otite Media Acuta (OMA).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale).

Il dosaggio giornaliero raccomandato nei bambini è di 7,5 mg/kg da somministrare due volte al giorno per le infezioni non micobatteriche.

La durata usuale del trattamento è 5 – 10 giorni a seconda degli agenti patogeni coinvolti e della gravità dell'infezione.

La sospensione può essere assunta in concomitanza con i pasti e a digiuno e può essere ingerita con il latte.

**Schema posologico WINCLAR 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale
Utilizzo del cucchiaino**

Peso Bambini (Kg)	2 volte al di
11-20	½ cucchiaino (2,5 ml)
21-30	¾ cucchiaino (3,75 ml)
31-40	1 cucchiaino (5 ml)

Schema posologico WINCLAR 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale
Utilizzo della siringa - dosatrice per singola somministrazione
(Aspirare la sospensione fino alla corrispondente tacca dei Kg)

Peso Bambini (Kg)	mg Due volte al di
4	30
8	60
12	90
16	120
20	150
24	180
28	210
32	240
36	270
40	300
44	330
48	360

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale in cui la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min/1,73 m², il dosaggio deve essere ridotto della metà, ad esempio 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno in caso di infezioni gravi.

In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Preparazione della sospensione orale in flacone

Per preparare la sospensione di WINCLAR aggiungere al granulato contenuto nel flacone acqua fino al segno impresso sul flacone.

Agitare bene. Aggiungere ancora acqua fino a riportarla al segno. Agitare bene prima di ogni uso.

La sospensione così preparata ha una concentrazione pari al 5% per WINCLAR 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale.

Utilizzo della siringa -dosatrice

Svitare il tappo presente sul flacone. Inserire la siringa sul collo del flacone mediante l'apposito adattatore. Aspirare la dose desiderata indicata sulla scala del dosatore e, dopo aver estratto solo la siringa, effettuare la somministrazione. Quindi, lasciando l'adattatore inserito, riavvitare il tappo sul collo del flacone.

Il dosaggio va effettuato in base alla scala riportata sulla siringa, fino al corrispondente peso corporeo del bambino.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, domperidone, pimozone e terfenadina, dal momento che possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina.
- Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).
- Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), che sono estensivamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale.
- Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

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

È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8) inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti.

Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da *Clostridioides difficile* (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del *C. difficile*. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentano episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da *Clostridioides difficile*). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici.

Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta e nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo.

Colchicina

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

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici, in particolare aminoglicosidi. È consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento.

Eventi cardiovascolari:

È stato osservato, in pazienti trattati con macrolidi inclusa la claritromicina (vedere paragrafo 4.8), il prolungamento dell'intervallo QT che riflette gli effetti sulla ripolarizzazione cardiaca che comporta un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta.

A causa dell'aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta), l'uso di claritromicina è controindicato: in pazienti che assumono astemizolo, cisapride, domperidone, pimozide e terfenadina; nei pazienti con ipokaliemia; e in pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o aritmia cardiaca ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

Inoltre, la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti casi:

- pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante;
- pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT diversi da quelli controindicati.

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

Polmonite: in previsione dell'emergente resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata: queste infezioni sono molto spesso provocate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere il farmaco di prima scelta. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della pelle e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina.

Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi tossica epidermica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la

terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo.

Claritromicina deve essere utilizzata con cautela quando somministrata contemporaneamente a farmaci in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rhabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere considerato l'utilizzo di una statina non dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/insulina

L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina possono condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali

C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali.

Si deve usare cautela quando la claritromicina viene co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta quali dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti con effetti noti

Winclar Granulato per sospensione orale contiene saccarosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Winclar Granulato per sospensione orale contiene, inoltre, olio di ricino, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica.

Astemizolo, cisapride, domperidone, pimoziide e terfenadina

Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimoziide (vedere paragrafo 4.3).

In letteratura è riportato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentandone i livelli che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali QT prolungato, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani, la concomitante somministrazione di claritromicina e terfenadina ha portato ad un incremento di due-tre volte del livello sierico del metabolita acido della terfenadina e ad un prolungamento dell'intervallo QT che non ha portato a nessun effetto clinico rilevabile. Effetti simili sono stati associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

Midazolam orale

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi dell'ergot

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

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi.

Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Lomitapide

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

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica.

Inoltre, potrebbe essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina, associati ad un maggiore rischio di uveite.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

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

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il *Mycobacterium Avium Complex* (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina.

Ritonavir

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non devono essere necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 50%; in pazienti nei quali $CL_{CR} < 30$ ml/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 75%. Non somministrare contemporaneamente più di 1 g/giorno di claritromicina con ritonavir.

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

Effetti della claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

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

L'uso di claritromicina è controindicato nei pazienti che ricevono i substrati del CYP3A, quali astemizolo, cisapride, domperidone, pimozone e terfenadina a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso della claritromicina è anche controindicato con alcaloidi dell'ergot, midazolam orale, inibitori della HMG CoA reduttasi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 (ad es. lovastatina e simvastatina), colchicina, ticagrelor e ranolazina (vedere paragrafo 4.3).

È richiesta cautela laddove la claritromicina viene somministrata in concomitanza con altri medicinali noti per essere substrati enzimatici del CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I medicinali o classi di medicinali noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono (ma questo elenco non è completo): alprazolam, carbamazepina, cilostazolo, ciclosporina, disopiramide, ibrutinib, metilprednisolone, midazolam (endovenoso), omeprazolo, anticoagulanti orali (ad es. warfarin, rivaroxaban, apixaban), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina), chinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vinblastina.

Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)

Il DOAC dabigatran è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati attraverso il CYP3A4 e sono anche substrati della P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina è co-somministrata con questi agenti, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

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

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

Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina

Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio.

Omeprazolo

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

Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2, quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7, quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A potrebbe essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che

la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

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

Tolterodina

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

Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa e di 7 volte in seguito alla somministrazione di questo farmaco per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina deve essere evitata. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento del dosaggio. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina.

Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò potrebbe determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale.

Altre interazioni farmacologiche

Colchicina

La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina ed altri macrolidi inibiscono il CYP3A e la Pgp. Quando la claritromicina e la colchicina sono somministrate contemporaneamente, l'inibizione del CYP3A e/o della Pgp da parte della claritromicina può portare ad aumentata esposizione alla colchicina. Monitorare i pazienti per l'insorgenza di sintomi clinici di tossicità da colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina è in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina potrebbe determinare un aumento

dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

La concomitante somministrazione di claritromicina per via orale e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, è opportuno sfalsare le due somministrazioni per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici affetti da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa.

Fenitoina e valproato:

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

Interazioni Farmacologiche Bidirezionali:

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non deve essere necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 mL/min), il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 mL/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

Bloccanti del canale del calcio

È consigliata attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e calcio-antagonisti metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come quelle dei calcio-antagonisti possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente.

Itraconazolo

La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina ed itraconazolo in concomitanza devono essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi del potenziamento e del prolungamento degli effetti farmacologici di questi farmaci.

Saquinavir

La claritromicina e il saquinavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati ricorrendo alla formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti somministrando saquinavir in monoterapia potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere sulla claritromicina.

4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

La sicurezza di claritromicina nell'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Sulla base di risultati variabili ottenuti da studi su animalitopi e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embriofetale non può essere esclusa. Alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto all'assenza di uso di antibiotici o all'uso di altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di gravi malformazioni congenite con l'uso di macrolidi, compresa la claritromicina, durante la gravidanza forniscono risultati contrastanti. Pertanto l'uso durante la gravidanza non è raccomandato senza un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento:

Non è stata stabilita la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento al seno dei neonati. La claritromicina è escreta nel latte materno in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceverebbe circa l'1,7% della dose materna di claritromicina aggiustata per il peso.

Fertilità:

Studi condotti sul ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8).

Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali, durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni micobatteriche pre-esistenti.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione:

- 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).

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere stimata.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida, infezione, infezione della vagina.	Colite pseudomembranosa, erisipela.
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, piastrinosi.	Agranulocitosi, trombocitopenia.
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità.	Reazione anafilattica, angioedema.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, appetito ridotto.	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, nervosismo.	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania.
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea, perversione del gusto.	Capogiro, sonnolenza ² , tremore.	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnitus.	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		Palpitazioni.	Torsione di punta ³ , tachicardia ventricolare ³ , fibrillazione ventricolare.
Patologie vascolari			Emorragia ⁴
Patologie gastrointestinali	Diarrea ⁵ , vomito, dispepsia,	Gastrite, stomatite, glossite, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza.	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del

	nausea, dolore addominale.		colore dei denti.
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica ⁶ , ittero epatocellulare.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi.	Prurito, orticaria, esantema maculopapulare.	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Sindrome di Stevens-Johnson ¹ , necrolisi tossica epidermica ¹ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari.	Rabdomiolisi ^{**} , ⁷ , miopatia.
Patologie renali e urinarie			Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, astenia.	
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica anormali.	Prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico ³ , alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata.	Aumento del rapporto internazionale normalizzato ⁴ , tempo di protrombina prolungato ⁴ .

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina.

**In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo.

^{1,3,5,6} Vedere paragrafo a)

^{2,4,7} Vedere paragrafo c)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5).

d. Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica. Ci si aspetta che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano equiparabili a quelle che si verificano negli adulti.

e. Pazienti immunocompromessi

In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con un alto dosaggio di claritromicina per lunghi periodi è stato difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente.

Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori SGOT (Transaminasi Glutammico-Ossalacetico Sierica) e SGPT (Transaminasi Glutammico-Piruvico Sierica). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei normali valori è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi

Codice ATC: J01FA09

La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH₃O.

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

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

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

BREAKPOINTS

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

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

L'emivita del composto è pari a 6.3 ore.

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

In vitro

Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di

45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici.

In vivo

In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo.

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

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

La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina.

L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore.

A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

Studi di fertilità e riproduzione condotti su ratti maschi e femmine hanno mostrato che dosi giornaliere di 150 fino a 160 mg/kg/die non hanno causato effetti avversi sul ciclo estrale, sulla fertilità, sul parto e sul numero e vitalità della prole. I livelli plasmatici nei ratti dopo una dose di 150 mg/kg/die erano due volte i livelli plasmatici umani

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Carbopol 974, povidone, ipromellosa ftalato, olio di ricino, gel di silice, saccarosio, gomma xantan, aroma frutti misti, potassio sorbato, acido citrico, titanio diossido, maltodestrine, acqua.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C. La sospensione ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente per 14 giorni.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in plastica da 100 ml di sospensione ricostituita (250 mg/5 ml) con dosatore munito di siringa dosatrice o di cucchiaino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio S.r.l. – Via del Mare 36 – Pomezia (Roma)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

WINCLAR 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale
Flacone da 100 ml con dosatore AIC 037446022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

WINCLAR 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale 31.12.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO