

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE  
KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite con film

2 KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite con film:  
Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

claritromicina 500 mg

Per gli eccipienti vedere sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA  
- Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Per tutte le forme farmaceutiche:

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

Inoltre, per KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite:

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

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

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Compresse rivestite con film:

La dose raccomandata di claritromicina nell'adulto è di 1 compressa da 250 mg ogni 12 ore. Nei casi di infezioni gravi il dosaggio può essere aumentato fino a 500 mg ogni 12 ore.

Nelle infezioni odontostomatologiche, la dose raccomandata è di 250 mg ogni 12 ore per una durata di 5 giorni.

Nei pazienti con infezioni da micobatteri, la dose di partenza è 500 mg due volte al giorno. Se in 3-4 settimane non si verificano miglioramenti clinici o evidenze batteriologiche, la dose giornaliera può essere elevata a 1000 mg due volte al giorno.

La claritromicina può essere usata in combinazione con altri farmaci.

Si raccomanda, nel trattamento di infezioni diffuse da *Mycobacterium Avium Complex* in pazienti affetti da AIDS, di proseguire il trattamento fino all'ottenimento di risultati clinici o microbiologici e comunque a discrezione del medico curante.

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

Tripla terapia:

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

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

#### Doppia terapia:

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

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

Claritromicina è stata usata inoltre anche nei seguenti schemi terapeutici:

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

#### 4.3. Controindicazioni

Il KRUKLAR è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico; in gravidanza, durante l'allattamento e nei pazienti con insufficienza epatica grave.

E' controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimoziide, terfenadina, in quanto ciò potrebbe causare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache, tra cui tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta ed ergotamina o diidroergotamina (vedere sez. 4.5).

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (congenito o acquisito) o aritmia cardiaca ventricolare, tra cui torsione di punta (vedere sez. 4.4 e 4.5).

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

#### 4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

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

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

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

Sono segnalati aumenti dei livelli di cisapride quando somministrata contemporaneamente a claritromicina, ciò può causare un prolungato intervallo QT, aritmie cardiache inclusa la tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta; gli stessi effetti si sono osservati in pazienti in terapia concomitante claritromicina-pimoziide (vedere sez. 4.3).

In seguito all'assunzione del prodotto, sono stati segnalati alcuni casi di comparsa di granulocitopenia; manifestazione peraltro scomparsa alla sospensione del trattamento.

L'uso della maggior parte degli antibatterici, compresi i macrolidi, può provocare l'insorgenza di coliti pseudomembranose di grado lieve fino a molto grave, determinando a volte 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 associata a *Clostridium 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.

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

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

Nei pazienti che sono stati sottoposti a terapia con claritromicina, è stata segnalata un'esacerbazione dei sintomi di miastenia grave.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Un prolungamento dell'intervallo QT e della ripolarizzazione cardiaca, che possono causare un maggior rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta, sono stati osservati in pazienti in trattamento con macrolidi tra cui la claritromicina (vedere sez. 4.8). Poiché tali situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmie ventricolari (tra cui torsione di punta), la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei seguenti pazienti;

- Pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante.
- Pazienti con disturbi degli elettroliti così come ipomagnesia, la claritromicina non deve essere somministrata in pazienti con ipokaliemia (vedere sez. 4.3).
- Pazienti che assumono contemporaneamente altri prodotti associati ad un aumentato rischio di aumento dell'intervallo QT.
- La somministrazione concomitante della claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina è controindicata (vedere sez. 4.3)
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito o con una storia di aritmia ventricolare (vedere sez. 4.3)

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

##### 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.

La claritromicina dovrebbe essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima 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 dovrebbero prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si dovrebbero attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina.

I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso citocromo sono: alprazolam, anticoagulanti orali (es. warfarin), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina) astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, pimizide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina.

Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Teofillina, carbamazepina

Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina.

#### 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, potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come potrebbe 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 dovrebbe essere evitata. Nel caso in cui la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina sia necessaria, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento del dosaggio.

Le stesse precauzioni dovrebbero 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.

#### Inibitori della HMG-CoA Riduttasi

Analogamente ad altri macrolidi, è stato segnalato che Claritromicina aumenta le concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA riduttasi (ad esempio la lovastatina e la simvastatina). Raramente, tuttavia, si sono verificati casi di rabdomiolisi nei pazienti che assumono simultaneamente tali farmaci.

#### 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<sub>max</sub>, l'AUC<sub>0-24</sub>, ed il T<sub>1/2</sub> sono aumentati del 30%, dell'89% e del 34%, rispettivamente) 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.

#### Anticoagulanti Orali

Nel corso della fase post-marketing, alcune segnalazioni spontanee suggeriscono che la somministrazione concomitante di claritromicina e di anticoagulanti orali possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali. Nel corso della terapia concomitante a base di claritromicina e di anticoagulanti orali, i tempi di protrombina dovrebbero essere monitorati attentamente.

#### Colchicina

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

#### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

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

#### Cisapride, pimozone

Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a prolungato intervallo QT, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta, effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozone (vedere sez. 4.3). L'uso di tali farmaci è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica.

#### Terfenadina, astemizolo, ergotamina

In letteratura è riportato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentandone i livelli che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali prolungato intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta.

E' controindicata quindi la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina.

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

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

#### Chinidina



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

Warfarin, ciclosporina

Come con altri macrolidi è possibile un'eventuale interazione con warfarin e ciclosporina.

### **Farmaci che possono influenzare le concentrazioni di claritromicina**

E' stato accertato o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino negativamente 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(R)-idrossi-claritromicina (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 degli induttori enzimatici.

#### 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<sub>min</sub>) 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.

#### Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). E' 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 dovrebbero essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

#### Zidovudina

La concomitante somministrazione di claritromicina 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.

Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina.

### **Interazioni Farmacologiche Bidirezionali:**

#### Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A. 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 dovrebbe 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 dovrebbe essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 mL/min, il dosaggio di claritromicina dovrebbe essere ridotto del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

#### 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 potrebbe aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina ed itraconazolo in concomitanza dovrebbero 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 dovrebbe procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir potrebbe avere sulla claritromicina.

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

Con la concomitante somministrazione di ritonavir, è stato osservato: Cmax della claritromicina aumentata del 31%; Cmin aumentata del 182% ed AUC aumentata del 77%.

E' stata notata una completa inibizione della formazione del 14OH claritromicina.

In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non dovrebbero 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 va da 30 a 60 mL/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 50%; in pazienti nei quali la clearance della creatinina è minore di 30 mL/minuto il dosaggio deve essere ridotto del 75%.

Non somministrare contemporaneamente più di 1000 mg al giorno di claritromicina con ritonavir.

#### Verapamil

A seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e verapamil sono stati osservati casi di ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

Poichè la sicurezza del farmaco riguardo a questo particolare settore non è ancora stata stabilita, ne è controindicato l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento.

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

La claritromicina non influisce negativamente sulla capacità di guidare autoveicoli e/o utilizzare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

La Tabella 1 riporta gli eventi avversi segnalati nei pazienti sottoposti a terapia con claritromicina nel corso degli studi clinici. Gli eventi avversi sono riportati per classificazione sistemica organica e frequenza (comune  $\geq$  1/100, < 1/10).

Tabella 1  
Eventi avversi segnalati nel corso degli studi clinici

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Eventi avversi
Disturbi a carico del sistema nervoso	Comune	Cefalea, alterazione del gusto
Disturbi gastrointestinali	Comune	Diarrea, nausea, dolori addominali, dispepsia, vomito
Esami di laboratorio	Comune	Aumento degli enzimi epatici

#### **Esperienza post-marketing**

La claritromicina viene commercializzata in svariate diverse formulazioni. La tabella 2 rappresenta un elenco delle reazioni avverse segnalate in seguito all'uso di tutte le formulazioni in cui la claritromicina è disponibile, inclusa la claritromicina a rilascio immediato. Poichè queste reazioni sono state segnalate spontaneamente da una popolazione di pazienti di dimensioni imprecise, non è sempre possibile calcolarne in maniera affidabile la frequenza o stabilirne la relazione causale con l'esposizione al farmaco. Si stima che l'esposizione paziente risulti superiore ad 1 miliardo di giorni di trattamento paziente per la claritromicina.



Tabella 2  
Reazioni avverse emerse nel corso della vigilanza post-marketing

Classificazione Sistemica Organica	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Candidosi orale
Disturbi a carico del sistema ematico e linfatico	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi a carico del sistema immunitario	Reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi a carico del metabolismo e della nutrizione (1)	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Disturbo psicotico, allucinazioni, disorientamento, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, ansia, insonnia,
Disturbi a carico del sistema nervoso	Confusione, instabilità, ageusia, anosmia, disgeusia, parosmia
Disturbi a carico dell'orecchio e del labirinto	Sordità, vertigini, tinnito
Disturbi cardiaci (2)	Torsioni di punta, tracciato ECG con prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare
Disturbi gastrointestinali	Pancreatite acuta, glossite, stomatite, discolorazione della lingua, discolorazione dei denti
Disturbi epatobiliari (3)	Insufficienza epatica, epatite, epatite colostatica, ittero colostatico, ittero epatocellulare, alterazione della funzionalità epatica
Disturbi a carico della cute e dei tessuti sottocutanei	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, orticaria, rash
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	mialgia
Disturbi a carico dell'apparato renale ed urinario	Nefrite interstiziale
Esami di laboratorio	Aumento della creatinina ematica, aumento degli enzimi epatici
<p>(1) Sono stati segnalati casi di ipoglicemia, alcuni dei quali verificatisi in pazienti in terapia concomitante con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina</p> <p>(2) Analogamente agli altri macrolidi, con la claritromicina sono stati raramente segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT, di tachicardia ventricolare e di torsioni di punta.</p> <p>(3) In casi molto rari, è stata segnalata insufficienza epatica con esito fatale. Questo evento è stato generalmente associato a gravi patologie pre-esistenti e/o terapie concomitanti a base di altri farmaci.</p>	

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

La somministrazione endovenosa può comportare una reazione locale di grado lieve dipendente dalla velocità di infusione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9. Sovradosaggio

In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali.

Ad un sovradosaggio può conseguire una reazione sistemica che deve essere prontamente trattata mediante lavanda gastrica ed opportuna terapia di sostegno. Non risulta che la claritromicina possa essere eliminata mediante emodialisi o dialisi peritoneale, pertanto occorre intervenire al più presto cercando di eliminare il farmaco non ancora assorbito agendo contemporaneamente con opportuna terapia sintomatica.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi

Codice ATC: J01FA09

La claritromicina è un nuovo macrolide sviluppato dalla Abbott, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH<sub>3</sub>O.

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

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

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

#### **BREAKPOINTS**

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

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

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 ( $C_{14}$ ), circa il 35-36% della dose di  $C_{14}$  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  $5.52 \pm 0.98$  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; descladinosil-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 DL<sub>50</sub> in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, nè sui ratti (150 mg/kg/die), nè sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

- KRUKLAR 500 mg compresse rivestite con film:  
Croscarmellosio sodico, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, povidone, acido stearico, magnesio stearato, talco, ipromellosa, glicole propilenico, sorbitan monoleato, vanillina, titanio diossido, idrossipropil-cellulosa, acido sorbico.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite con film  
4 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

- KRUKLAR 500 mg compresse rivestite con film:  
Scatola di cartone contenente blister da 14 alveoli

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere sezione 4.2

7. Titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Farto Srl Farmaco Biochimico Toscano  
Viale Alessandro Guidoni, 97  
50127 Firenze - Italia

8. Numeri delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio

KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite con film:  
Blister 14 compresse - AIC: 038889022

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

KRUKLAR 500 mg Compresse rivestite con film: Determina AIFA del 20-06-2011-GU.  
n.156 del 7-7-2011  
Rinnovo AIC:

10. Data di revisione del testo:

febbraio 2016

Agenzia Italiana del Farmaco