

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa rivestita con film contiene:
Principio attivo: claritromicina 500 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Clamodin è indicato negli adulti e negli adolescenti 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

Adulto e nell'adolescente oltre i 12 anni di età. 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 inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, ad esempio 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi.

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

Poiché la compressa non può essere divisa, la dose da 500 mg al giorno non può essere ridotta, e la claritromicina 500 mg compresse non deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

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.

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 20mg al giorno per un periodo compreso tra 7 e 10 giorni.

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

Doppia terapia:

Claritromicina 500mg tre volte al giorno in associazione con omeprazolo 40mg al giorno per 14 giorni, seguiti da omeprazolo 20mg o 40mg 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 e negli adolescenti con meno di 12 anni di età l'uso di claritromicina compresse rivestite non è raccomandato. In tal caso usare claritromicina 125 mg/5 ml o 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale in flacone munito di cucchiaino o siringa-dosatrice.

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 e aritmie cardiache, incluse 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), poiché 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 di aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

- La claritromicina non deve essere somministrata contemporaneamente agli inibitori delle HMG CoA reduttasi (statine) che sono estensivamente metabolizzate dal citocromo CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumento del 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 inibitori forti del citocromo CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Poiché non è possibile ridurre la dose giornaliera di 500 mg, le compresse di claritromicina sono controindicate in pazienti con una clearance della creatinina inferiore al 30ml/min. In questa popolazione di pazienti possono essere utilizzate tutte le altre formulazioni.

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 terapie idonee.

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 agenti 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 *Clostridium difficile* (CDAD) con l'uso della maggior parte degli agenti 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 a una crescita eccessiva di *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 *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. Quindi, la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbiologico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici.

Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello del fegato, 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 i 65 anni).

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

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, 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 possono essere utilizzati antibiotici beta-lattamici (ad esempio allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come la clindamicina. Attualmente, i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, quali anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la terapia con claritromicina deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziato con urgenza un trattamento adeguato.

Clamodin deve essere utilizzato con cautela quando somministrato contemporaneamente a medicinali 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 delle HMG-CoA reduttasi (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 situazioni 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 valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/Insulina

L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può 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 i tempi di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina e 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).

L'uso di qualsiasi terapia antimicrobica, come la claritromicina, per il trattamento dell'infezione da *H. pylori* può provocare l'insorgenza di batteri resistenti al farmaco.

Eccipienti con effetti noti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

Cisapride, pimozide, astemizolo, domperidone e terfenadina

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 pimozide (vedere paragrafo 4.3).

È riportato in letteratura 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 (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio di 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina, risulta in un aumento da 2 a 3 volte dei livelli nel siero del metabolita acido della terfenadina e nel prolungamento dell'intervallo QT che non porta ad alcun effetto clinicamente rilevabile. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

Alcaloidi dell'ergot

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

L'uso concomitante di claritromicina con lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché queste statine sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica, che aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. Segnalazioni di rhabdomiolisi sono già state ricevute per pazienti che assumono claritromicina in concomitanza con queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa durante il trattamento.

Cautela deve essere esercitata quando si prescrive claritromicina con statine.

In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina con statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose autorizzata più bassa. L'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (es. fluvastatina) può essere

preso in considerazione. I pazienti devono essere monitorati se mostrano segni o i sintomi di miopatia.

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

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

Inoltre, può 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; può essere necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o può 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 della 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico previsto può essere annullato nel corso della somministrazione concomitante di claritromicina e degli induttori enzimatici.

Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata ridotta all'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 200mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500mg 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% e 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 di 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 la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50% ; in pazienti nei quali $CL_{CR} < 30$ ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno 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 oltre, il paragrafo Interazioni Farmacologiche Bidirezionali).

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 possono potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza.

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), antipsicotici atipici (ad es. quetiapina), chinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vinblastina.

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

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).

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 mg ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 mg 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 può 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 (500mg due volte al giorno), l' AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa. 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 della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del medicinale, 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 substrato sia del CYP3A che dell'*efflux transporter*, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina ed 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.

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 sia in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può 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 in compresse 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, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulata 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 riportati casi di aumentati 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 (500mg due volte al giorno) e di atazanavir (400mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione alla 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non è 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 60ml/min), il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando un'idonea 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.

Bloccanti dei canali del calcio

È consigliata attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e i bloccanti dei canali per il calcio metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina, come pure dei bloccanti dei canali del calcio, possono aumentare a causa di dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmie 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 e 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 (500mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} di saquinavir che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi alla 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 della dose 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 possono 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.

Lomitapide

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

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 dagli studi su animali e dall'esperienza nell'uomo, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale 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

La sicurezza della claritromicina usata durante l'allattamento al seno non è stata stabilita. La claritromicina è escreta attraverso il latte materno umano 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 capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi veicoli o 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 antibiotici macrolidici (vedere paragrafo *b* del paragrafo 4.8).

Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici tra pazienti con o senza infezioni da micobatteri 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 e claritromicina granulato per sospensione orale.

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 definita.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota*
Infezioni ed infestazioni		Infezione da candida, infezione ¹ , infezione della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Disturbi del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia ² , piastrinosi ¹ , eosinofilia ²	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario⁵		Ipersensibilità	Reazioni 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 ³ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnito	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		palpitazioni	Torsione di punta ⁴ , tachicardia ventricolare ⁴ , fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari			Emorragia ³
Patologie gastrointestinali	Diarrea ⁴ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Gastrite, stomatite, glossite, distensione dell'addome ² , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari		Colestasi ² , epatite ²	Insufficienza epatica ⁴ , 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 ⁴ , necrolisi epidermica-tossica ⁴ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari ¹	Rabdomiolisi ^{**3} , 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 ⁴ , alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, gammaglutamiltrasferasi aumentata ²	Aumento del rapporto internazionale normalizzato ³ , tempo di protrombina prolungato ³

¹ADRs riportate solo per la formulazione granulato per sospensione orale.

²ADRs riportate solo per le formulazioni in compresse a rilascio immediato.

³ Vedere paragrafo c.

⁴ Vedere paragrafo a.

*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 rhabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

In alcuni dei casi di rhabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4). Sono stati riportati casi post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso di un aumento degli effetti farmacologici a carico 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 sotto i 12 anni 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 alte dosi di claritromicina per lunghi periodi, è stato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina, con le manifestazioni associate al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o alla malattia intercorrente.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse più frequentemente riportate 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 di 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 4000 mg di claritromicina.

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% al 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno, mostravano valori anormali estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi dei globuli bianchi e della conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati livelli di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei valori anormali è stata notata per 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 8 g 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

.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 dell'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: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus 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 di *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.).

.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi sul cane hanno dimostrato che, dopo somministrazione endovenosa o orale di 10mg/kg, si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1mg/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 0,5mcg/ml e 1,2mcg/ml, dopo 2-4 ore dalla somministrazione, rispettivamente di 250 e 1200mg. Solo dopo assunzione orale di 1200mg 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 2,08mcg/ml dopo somministrazione orale di 250mg di claritromicina. A seguito della somministrazione endovenosa di 500mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 + 0.98mcg/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 0,45-4,5mcg/mL. Una diminuzione del legame, al 41% alla concentrazione di 45mcg/mL, fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi cioè, 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 farmacocinetica 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 della 14-OH-claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3mcg/mL e 0,48mcg/mL. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000mg/die, i valori delle concentrazioni, allo steady state, sono stati, rispettivamente, di 2,4mcg/mL e 0,67mcg/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 (30% ca.).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀, in topi e ratti, è risultata superiore a 5g/kg per os e superiore a 300mg/kg per os, nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato

effetti tossici, né sui ratti (150mg/kg/die), né sui cani (10mg/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 né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100mg/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

.1 Elenco degli eccipienti

Clamodin 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 (E-171), idrossipropil-cellulosa, acido sorbico.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di Validità

Clamodin 500 mg compresse rivestite: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente blister da 14 alveoli.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM SRL

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (RM) - Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clamodin 500 mg compresse rivestite con film AIC 038658023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 07 Luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco