

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Claritromicina Zentiva 500 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Claritromicina Zentiva 500 mg compresse rivestite con film contiene 500 mg di claritromicina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Claritromicina Zentiva 500 mg compresse rivestite.

Compressa oblunga e biconvessa, rivestita con film di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La Claritromicina è indicata negli adulti e nei bambini con età pari o superiore ai 12 anni, per il trattamento delle infezioni batteriche acute e croniche, causate da batteri sensibili alla claritromicina. Le indicazioni includono:

Infezioni del tratto respiratorio superiore

Gola (tonsilliti, faringiti, tracheiti), infezioni della cavità sinusale (sinusiti) e dell'orecchio medio (otiti).

Infezioni del tratto respiratorio inferiore

Bronchiti, polmonite batterica e polmonite atipica primaria.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli

Impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette.

Infezioni micobatteriche localizzate o disseminate dovute a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.

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

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), se vi è soppressione acida e prevenzione di ulcera duodenale ricorrente.

È necessario tenere in considerazione le guide ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i bambini di età superiore ai 12 anni o con un peso superiore ai 30 Kg e per gli anziani con funzione renale normale, può essere utilizzata la stessa posologia degli adulti.

Per i bambini di età inferiore ai 12 anni o con un peso inferiore ai 30 Kg, l'uso di claritromicina compresse non è raccomandato, e deve essere usata un'altra forma farmaceutica più adatta per i bambini. Sono stati condotti studi clinici usando claritromicina sospensione pediatrica in bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Quindi bambini sotto i 12 anni di età devono usare claritromicina sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale).

Infezioni del tratto respiratorio, della pelle e dei tessuti molli

La dose abituale di claritromicina è di una compressa da 250 mg due volte al giorno. Nelle infezioni più gravi la posologia raccomandata è di 500 mg due volte al giorno.

La durata media del trattamento è tra 6 e 14 giorni.

Eradicazione dell'*H. pylori*

Tripla terapia Claritromicina 500 mg due volte al giorno e amoxicillina 1000 mg due volte al giorno, devono essere somministrati con omeprazolo 20 mg una volta al giorno per 7-10 giorni.

Doppia terapia

La dose abituale di claritromicina è 500 mg tre volte al giorno per 14 giorni, somministrata con 40 mg di omeprazolo per via orale una volta al giorno, seguita da una somministrazione di 20 mg o 40 mg di omeprazolo una volta al giorno per più di 14 giorni.

Informazioni aggiuntive:

H. pylori è spesso collegato ad ulcera peptica. Tra il 90% e il 100% dei pazienti con ulcera duodenale hanno un'infezione causata da questo agente patogeno. La sua eradicazione ha rivelato la riduzione di una percentuale importante della recidiva dell'ulcera duodenale che ha ridotto come risultato la necessità di mantenere la terapia anti-secretoria.

Tripla terapia nell'ulcera duodenale: In uno studio ben controllato, i pazienti affetti da *H. pylori*, con ulcera duodenale hanno ricevuto il trattamento per l'eradicazione con 500 mg di claritromicina due volte al giorno, 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno e 20 mg di omeprazolo anche due volte al giorno per un periodo di 10 giorni o 500 mg di claritromicina tre volte al giorno con 40 mg di omeprazolo al giorno per 14 giorni. *H. pylori* è stato eradicato nel 90% dei pazienti che hanno ricevuto una terapia triplice con la claritromicina e nel 60% dei pazienti che hanno ricevuto una terapia doppia.

Doppia terapia nell'ulcera duodenale: In 4 studi ben controllati, i pazienti affetti da *H. pylori* con ulcera duodenale hanno ricevuto un trattamento con 500 mg di claritromicina tre volte al giorno e 40 mg di omeprazolo al giorno per 14 giorni, seguiti da 40 mg di omeprazolo al giorno (studio A) o da 20 mg di omeprazolo al giorno (Studio B, C e D) per altri 14 giorni; i pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto solo omeprazolo per 28 giorni.

Nello studio A, *H. pylori* è stato eradicato in più dell'80% dei pazienti trattati con claritromicina e omeprazolo e solo nell'1% dei pazienti trattati solo con omeprazolo. Negli studi B, C e D, l'eradicazione era superiore al 70% nei pazienti trattati con claritromicina e omeprazolo e

inferiore all'1% nei pazienti trattati solo con omeprazolo. In ogni studio la percentuale di ricorrenza dell'ulcera sei mesi dopo, era statisticamente più bassa nei pazienti trattati con claritromicina e omeprazolo rispetto ai pazienti trattati con solo omeprazolo.

La claritromicina è stata utilizzata in altri trattamenti per l'eradicazione di *H. pylori*. Questi includono:- Claritromicina + tinidazolo e omeprazolo o lansoprazolo

- Claritromicina + metronidazolo e omeprazolo o lansoprazolo
- Claritromicina + tetraciclina, subsalicilato di bismuto e ranitidina
- Claritromicina + amoxicillina e lansoprazolo

Infezioni micobatteriche

Claritromicina 500 mg due volte al giorno.

Il trattamento delle infezioni diffuse da *Mycobacterium avium complex* (MAC) in pazienti affetti da HIV deve continuare fino a quando il beneficio clinico e microbiologico è stato verificato.

Il trattamento di altre infezioni da micobatteri non tubercolari dovrebbe continuare secondo la prescrizione del medico.

Infezioni stomatologiche

Claritromicina 250 mg due volte al giorno per 5 giorni.

Dosaggio nella compromissione epatica e nel danno renale

In genere la claritromicina può essere usata senza aggiustamenti nel dosaggio in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave ed una funzionalità renale normale. Tuttavia, in pazienti con danno renale e clearance della creatinina inferiore ai 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 in molte infezioni gravi. Il trattamento non deve continuare oltre 14 giorni in questi pazienti. Poiché le compresse non possono essere divise, la dose non può essere ridotta oltre i 500 mg giornalieri. Claritromicina Zentiva 500 mg non deve essere usata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con danno renale in trattamento concomitante con ritonavir devono essere apportati i seguenti aggiustamenti posologici:

- i livelli di creatinina tra 30-60 ml / min - la dose di claritromicina deve essere ridotta della metà;
- i livelli di creatinina inferiore a 30 ml / min - la dose di claritromicina deve essere ridotta al 75%;
- la dose di claritromicina superiore a 1 g / giorno non deve essere somministrata con ritonavir.

Modo di somministrazione

Claritromicina Zentiva può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché il cibo non ha effetto sulla sua biodisponibilità.

4.3 Controindicazioni

Claritromicina è controindicata nei pazienti con nota ipersensibilità alla claritromicina, agli altri antibiotici macrolidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché la dose non può essere ridotta oltre i 500 mg giornalieri, Claritromicina Zentiva 500 mg è controindicato in pazienti con clearance della creatinina meno di 30 ml/min.

La concomitante somministrazione di claritromicina e uno qualsiasi dei seguenti medicinali è controindicato: astemizolo, cisapride, pimozide, terfenadina poiché questi possono portare a prolungamento dell'intervallo QT e aritmia cardiaca, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale e torsione di punta (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.

La somministrazione concomitante di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina) è controindicata, poiché questo può portare a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).

La concomitante somministrazione di claritromicina e midazolam somministrato oralmente è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Claritromicina non deve essere data a pazienti con un'anamnesi di prolungamento del QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o documentato come acquisito) o aritmia ventricolare, inclusa la torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Claritromicina non deve essere data in concomitanza con inibitori di HMG-CoA reductasi (statine) che sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) a causa dell'aumentato rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5)

Claritromicina non deve essere data a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT).

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

Come con altri potenti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in pazienti che assumono colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medico non deve prescrivere claritromicina a donne in gravidanza senza aver valutato benefici contro rischi, soprattutto durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Si richiede attenzione in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina viene escreta principalmente attraverso il fegato. Quindi è necessario porre attenzione durante la somministrazione di antibiotici in pazienti con compromissione epatica.

Si deve fare attenzione quando si sta somministrando claritromicina a pazienti con moderata o grave compromissione renale.

Con claritromicina sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8), compreso l'aumento degli enzimi del fegato e l'epatite epatocellulare e / o colestatica con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è generalmente reversibile. Alcuni pazienti possono aver avuto malattie epatiche pre-esistenti o possono aver preso altri medicinali epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e contattare il medico se si sviluppano segni e sintomi di malattie epatiche, così come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale .

Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la

vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da Clostridium difficile (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del *C. difficile*.

In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da Clostridium difficile). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi in quanto è stato segnalato che il CDAD si può presentare oltre due mesi dopo l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici.

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 di colchicina in concomitanza alla claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Eventi cardiovascolari:

- Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati rivelando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti condizioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese le torsioni di punta), la claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei seguenti pazienti: Pazienti con malattia coronarica, insufficienza cardiaca grave, disturbi di conduzione o bradicardia clinicamente significativa.
- Pazienti con alterazioni elettrolitiche, come ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).
- La co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimoziide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
- La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici che valutavano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con i macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio di aritmia a breve termine, 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'insorgere della resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* verso i macrolidi la claritromicina non è il farmaco di prima scelta nella polmonite acquisita in comunità. In caso di polmonite acquisita in ospedale la claritromicina deve essere usata solo in associazione con altri antibiotici appropriati.

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

Queste infezioni sono molto spesso provocate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come clindamicina. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale nelle infezioni della pelle 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.

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

Claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata in concomitanza con farmaci che inducono l'enzima citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine):

E' controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Si deve prestare attenzione quando viene prescritta claritromicina con altre statine. Rabdomiolisi è stata riportata in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

In situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere il dosaggio più basso registrato della statina. Si può considerare l'uso di altre statine il cui metabolismo non dipende dal CYP3A (ad esempio fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/insulina:

L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (come sulfoniluree) e/o insulina può condurre ad una severa ipoglicemia. E' raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali:

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

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

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

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

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Cisapride, pimozone, astemizolo e terfenadina

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

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

Alcaloidi ergolinici

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

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine):

E' controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) poiché le statine sono estesamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina aumenta la loro concentrazione plasmatica e il rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi. Segnalazioni di rhabdmiolisi sono state riportate in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento.

Deve essere usata cautela nel prescrivere claritromicina con le statine. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si consiglia di prescrivere il dosaggio più basso registrato della statina. Si può considerare l'uso di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP3A (ad esempio fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

L'effetto di altri medicinali su claritromicina

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

Inoltre, potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche le informazioni specifiche dell'inibitore del CYP3A4 somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento della rifabutina, e una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina, associati ad un maggiore rischio di uveite.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

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

Etravirina

Etravirina diminuisce i livelli di esposizione alla claritromicina; tuttavia le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, risultano aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il *Mycobacterium avium complex* (MAC), l'attività complessiva contro questo patogeno può essere alterata; quindi deve essere considerata una alternativa alla claritromicina per il trattamento della MAC.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni allo stato stazionario 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 della dose 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%. E' stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con compromissione renale deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: per pazienti con clearance della creatinina (CL_{CR}) compresa tra 30 e 60 ml/minuto, il dosaggio della claritromicina deve essere ridotto del 50%; in pazienti con $CL_{CR} < 30$ ml/minuto la dose della claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente più di 1 g/giorno di claritromicina con ritonavir.

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

Effetti della claritromicina su altri medicinali

Interazioni basate sul CYP3A

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

La claritromicina deve 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 devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono 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 isozima CYP3A sono: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi ergolinici, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. warfarin, vedere paragrafo 4.4), antipsicotici atipici (come quetiapina), pimizide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questa lista non li comprende tutti. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiarritmici

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

Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia con la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Quindi devono essere monitorati i livelli di glucosio durante la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide.

Agenti ipoglicemizzanti orali/insulina

Con certi medicinali ipoglicemizzanti come nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A dalla claritromicina potrebbe essere coinvolta e potrebbe causare ipoglicemia quando usati in concomitanza. E' raccomandato un attento monitoraggio del glucosio.

Omeprazolo

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

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

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

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

Teofillina, carbamazepina

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

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, come la claritromicina, potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina nella popolazione di pazienti povera di metabolizzatori CYP2D6.

Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa e di 7 volte in seguito alla somministrazione di questo farmaco per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3). Se midazolam è somministrato per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento del dosaggio.

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 un aumento degli effetti farmacologici a carico del Sistema Nervoso Centrale.

Altre interazioni farmacologiche

Aminoglicosidi

Si consiglia cautela per quanto riguarda la somministrazione concomitante di claritromicina con altri farmaci ototossici, in particolare con aminoglicosidi. Vedere paragrafo 4.4.

Colchicina

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

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato della pompa di efflusso 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 devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

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

Fenitoina e valproato

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

Interazioni Farmacologiche Bidirezionali

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non 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 60 ml/min), il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti <30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Non è consigliata la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

Antagonisti dei canali del calcio

Si deve prestare attenzione con la somministrazione concomitante di claritromicina e antagonisti dei canali del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (ad esempio verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come gli antagonisti dei canali del calcio possono aumentare l'interazione. Ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che assumevano claritromicina e verapamil in concomitanza.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie non può essere esclusa la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embio-fetale. Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio.

Allattamento

Non è stata dimostrata la sicurezza della claritromicina durante l'allattamento dei neonati. La claritromicina è escreta nel latte materno.

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 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 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 ed alterazione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidi (vedere sezione **b** del paragrafo 4.8).

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

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per classificazione per sistemi e organi e frequenza, in accordo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e non nota (evento avverso da esperienza post-marketing; 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	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Non nota* (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni			Celluliti ¹ , candidiasi, gastroenteriti ² , infezioni ³ , infezioni della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario ⁵			Reazione anafilattoide ¹ , ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, riduzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, nervosismo ³ ,	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, reazioni maniacali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, mal di testa, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , capogiri, sonnolenza ⁶ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, compromissione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico ⁷ , extrasistoli ¹ , palpitazioni	Torsione di punta ⁷ , tachicardia ventricolare ⁷ , fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari		Vasodilatazione ¹		Emorragia ⁸
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma ¹ , epistassi ² , embolia polmonare ¹	
Patologie gastrointestinali		Diarrea ⁹ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Esofagite ¹ , malattia da reflusso gastroesofageo ² , gastrite, proctalgia ² , stomatite, glossite, distensione dell'addome ⁴ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari		Risultati anormali dei test di funzionalità epatica	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-	Insufficienza epatica ¹⁰ , ittero epatocellulare

			glutamiltransferasi aumentata ⁴	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea iperidrosi	Dermatite bollosa ¹ , prurito, orticaria, esantema maculopapulare ³	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ , necrolisi epidermica tossica ⁵ , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari ³ , rigidità muscolo scheletrica ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisi ^{2,11} , miopatia
Patologie renali e urinarie			Creatinina ematica aumentata ¹ , urea ematica aumentata ¹	Insufficienza della funzione renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite in sede di iniezione ¹	Dolore in sede di iniezione ¹ , infiammazione in sede di iniezione ¹	Malessere ⁴ , astenia, toracico ⁴ , affaticamento ⁴	ipertensione ³ , dolore brividi ⁴
Esami diagnostici			Rapporto albumine/globuline anormale ¹ , fosfatasi alcalina aumentata ⁴ , latticodeidrogenasi ematica aumentata ⁴	Aumento del rapporto internazionale normalizzato ⁸ , tempo di protrombina prolungato ⁸ , colore dell'urina anormale

* Poiché queste reazioni sono notifiche volontarie da una popolazione non definita non è sempre possibile stimare in modo sicuro la loro frequenza e stabilire una relazione causale tra l'esposizione e il medicinale. Si stima che l'esposizione ai pazienti sia superiore a 1 miliardo di pazienti / giorno per trattamento con claritromicina.

¹Reazione avversa riportata solo per la formulazione polvere per soluzione per iniezione

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

³Reazione avversa riportata solo per la formulazione granulato per sospensione orale

⁴Reazione avversa riportata solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

^{5,7,9,10} Vedere paragrafo *a*)

^{6,8,11} Vedere paragrafo *c*)

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Flebiti in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolore provocato dalla puntura dell'ago e infiammazione in sede di iniezione sono specifiche per la formulazione endovenosa.

In alcuni casi di rabdomiolisi 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 interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso di aumenti degli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo. 4.5).

Sono stati riportati casi di presenza di compresse a rilascio prolungato di claritromicina nelle feci, molti di questi casi si sono verificati in pazienti con disturbi gastrointestinali funzionali o anatomici (inclusi ileostomia o colostomia) con tempo di transito gastrointestinale ridotto. In diversi casi si erano verificati residui di compressa nella diarrea. Si raccomanda ai pazienti che hanno residui di compresse nelle feci e non notano nessun miglioramento nelle loro condizioni, di considerare il passaggio a una diversa formulazione della claritromicina (ad esempio sospensione) o un altro antibiotico.

Popolazione speciale: reazioni avverse in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo *e*)

d. Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica di claritromicina. Non sono disponibili dati a sufficienza per raccomandare uno schema posologico per l'utilizzo di claritromicina IV in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Ci si aspetta che nella popolazione pediatrica la frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano le stesse degli adulti.

e. Altre popolazioni speciali

Pazienti immunocompromessi

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

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

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa dal 2% al 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha

mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata di valori anormali è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I dati riportati indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può indurre disturbi gastrointestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere influenzati dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici per uso sistemico, macrolidi, lincosamidi e streptogramine, codice ATC: J01F A09

Meccanismo d'azione

La claritromicina è un antibiotico semi-sintetico ottenuto dalla sostituzione del gruppo CH₃O con il gruppo ossidrilico ab in posizione 6 dell'acido lactonico dell'eritromicina. Chimicamente la claritromicina è detta 6-O-metil-eritromicina A.

Questa esercita la sua azione antibatterica legandosi alla subunità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e inibisce la sintesi proteica. È altamente potente contro un'ampia varietà di batteri aerobi e anaerobi gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibitorie (MIC) della claritromicina sono solitamente più forti delle MIC dell'eritromicina.

I dati *in vitro* mostrano anche che la claritromicina ha un'eccellente attività contro la *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumonia*. Per quanto riguarda *Helicobacter (Campylobacter) pylori* e la sua azione battericida; questa attività della claritromicina è maggiore a pH neutro che a pH acido. *In vitro* e *in vivo* i dati rivelano che questo antibiotico possiede attività contro le specie di micobatteri clinicamente importanti. Dati *in vitro* mostrano che *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp* e altri bacilli gram-negativi che non-fermentano il lattosio non sono sensibili alla claritromicina.

Claritromicina ha dimostrato di essere attivo contro la maggior parte dei ceppi dei seguenti microrganismi sia *in vitro* che nelle infezioni cliniche descritte nella sezione 4.1:

Microorganismi aerobi gram-positivi:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Microorganismi aerobi gram-negativi:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Altri microorganismi:

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Micobatteri:

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) by:

Mycobacterium avium

Mycobacterium intracellulare

La produzione di beta-lattamasi non dovrebbe avere effetto sull'attività della claritromicina.

La maggior parte dei ceppi di stafilococco resistente alla meticillina e oxacillina sono resistenti alla claritromicina.

Helicobacter:

Helicobacter (Campylobacter) pylori

Microorganismi aerobi gram-positivi:

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Gruppo C, F, G)

Streptococcus del gruppo viridans

Microorganismi aerobi gram-negativi:

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Microorganismi anaerobi gram-positivi:

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Microorganismi anaerobi gram-negativi:

Bacteroides melaninogenicus

Spirochete:

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Campylobacter:

Campylobacter jejuni

Il metabolita 14-idrossi della claritromicina, il principale metabolita trovato nell'uomo, ha anche attività antimicrobica. Le MIC di questo metabolita sono uguali o 2 volte più alte delle MIC del composto originario, tranne per *H. influenzae* dove il metabolita 14-idrossi è 2 volte più attivo del composto originario. Il prodotto originario e il metabolita 14-idrossi esercitano un effetto additivo o sinergico in *H. influenzae* sia *in vivo* sia *in vitro* a seconda dei ceppi batterici.

Claritromicina ha dimostrato di essere da 2 a 10 volte più attiva di eritromicina in diversi modelli sperimentali di infezioni negli animali. Ha dimostrato per esempio per essere più efficace dell'eritromicina nelle infezioni sistemiche nei topi, ascessi sottocutanei in topi e infezioni respiratorie nei topi causate da *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*. In cavie con infezione da *Legionella* questo effetto è stato più pronunciato; una dose intraperitoneale di claritromicina 1,6 mg/kg/giorno era più efficace dell'eritromicina 50 mg/kg/giorno.

Intervalli (Breakpoints)

Intervalli di concentrazioni

I seguenti limiti di sensibilità per la claritromicina che separano la sensibilità dei microrganismi da quelli resistenti sono stati stabiliti dal Comitato Europeo per il Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST):

Organismo	Concentrazione dell'intervallo MIC (mg/L)	
	Sensibilità ≤	Resistenza >
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25	0,5
<i>Haemophilus spp.</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5

La claritromicina è usata per l'eradicazione dell'*H. pylori* (MIC ≤0.25 mg/L che è stato definito come limite di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita per le specie selezionate può variare geograficamente e con il tempo ed è auspicabile avere informazioni locali sul tipo di resistenza, particolarmente quando si tratta di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al consiglio di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente è dubbia, perlomeno in alcuni tipi di infezioni.

Categoria 1: microrganismi sensibili		
Gram-positivi	Gram-negativi	Altri
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus group F</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Categoria 2: microrganismi nei quali la resistenza acquisita potrebbe essere problematica #
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistenti o sensibili* a meticillina) + <i>Staphylococcus coagulase negativi</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> **+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> gruppo B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>
Categoria 3: microrganismi con resistenza intrinseca
Enterobacteriaceae Bacilli Gram-negativi non fermentanti il lattosio
* Specie contro la quale l'efficacia è stata dimostrata in studi clinici (se sensibili)
§ Intervalli per macrolidi e antibiotici correlati sono stati fissati per categorizzare influenza di tipo H come intermedio
+ Specie indicate per le quali un alto grado di resistenza (ad esempio più grande del 50%) è stato osservato in una o più aree/paese/regione(i) dell'Unione Europea
≥ 10% resistenza in almeno un paese nell'Unione Europea

Relazione tra farmacocinetica e farmacodinamica

L'efficacia dipende principalmente dal periodo di tempo in cui la concentrazione della sostanza attiva rimane sopra alla minima concentrazione inibitoria (MIC) del patogeno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica della somministrazione orale di claritromicina è stata ampiamente studiata in un considerevole numero di specie animali e adulti umani. Questi studi dimostrano che la claritromicina è assorbita rapidamente.

La biodisponibilità assoluta del farmaco è di circa il 50%.

Non vi è alcuna evidenza di accumulo e il metabolismo non cambia dopo la somministrazione di dosi multiple. La presenza di cibo nel tratto digestivo immediatamente prima della somministrazione aumenta la biodisponibilità della claritromicina in media del 25%. Tuttavia, questo aumento è minore e dovrebbe avere poco significato clinico con i regimi di dosaggio raccomandato. Così, la claritromicina può essere somministrata indipendentemente dai pasti.

In vitro

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il legame della claritromicina alle proteine plasmatiche umane è circa il 70% in concentrazioni di 0,45 a 4,5 mcg / ml. Una diminuzione della connessione al 41% a 4,5 mcg / ml suggerisce che i siti di legame possono saturarsi, tuttavia, questo si verifica solo a concentrazioni molto più elevate ai livelli terapeutici del farmaco.

In vivo

I risultati in studi su animali hanno dimostrato che la claritromicina è adeguatamente distribuita in tutti i tessuti tranne nel SNC, con concentrazioni tissutali diverse volte più grandi delle concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni più elevate sono state trovate nei polmoni e nel fegato, dove il rapporto tessuto / plasma era da 10 a 20.

In dosi terapeutiche il legame alle proteine plasmatiche è stato di circa il 70%. Le concentrazioni di picco plasmatico si verificano 2 ore dopo una dose orale. Allo stato stazionario, il picco di concentrazioni plasmatiche della claritromicina e il suo principale metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, sono circa 1 e 0,6 microgrammi / ml, rispettivamente, dopo 250 mg per via orale ogni 12 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 a 4 giorni per la claritromicina e 5 a 6 ore per il suo metabolita. Allo stato

stazionario i livelli di 14-OH-claritromicina non aumentano allo stesso modo della dose di claritromicina, l'emivita della claritromicina e del suo metabolita idrossilico tendono ad essere superiori all'aumentare della dose. La farmacocinetica non-lineare della claritromicina associata ad un generale riduzione della formazione dei prodotti da 14-idrossilazione e N-demetilazione a dosi più elevate, indica che il metabolismo non lineare della claritromicina diventa più pronunciato a dosi più elevate.

È ampiamente metabolizzato nel fegato. Dopo la somministrazione di una singola dose di 250 mg circa il 38% della dose è escreta attraverso la via urinaria e il 40% nel feci.

Le concentrazioni tissutali sono generalmente più alte rispetto alle concentrazioni sieriche. Esempi di tessuto e siero sono presentati qui di seguito:

Concentrazione (dopo 250 mg, due volte al giorno)		
Tipo di tessuto	Tessuto (mcg/g)	Siero (mcg/ml)
Tonsille	1.6	0.8
Polmone	8.8	1.7

Insufficienza epatica

In uno studio confrontando un gruppo di individui sani con un gruppo di individui con insufficienza epatica che sono stati trattati con 250 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per due giorni e una singola dose di 250 mg il terzo giorno, i livelli plasmatici allo stato stazionario e la clearance sistemica della claritromicina non differiva significativamente tra i due gruppi.

D'altra parte, le concentrazioni allo stato stazionario di 14-OH erano significativamente più basse nel gruppo di pazienti con insufficienza epatica. Questa clearance metabolica diminuita dal prodotto primario dall'idrossilazione del gruppo 14-OH è stata parzialmente compensata da un aumento della clearance renale del prodotto primario, determinando livelli comparabili allo stato stazionario del farmaco primario in soggetti con insufficienza epatica e soggetti sani. Questi risultati dimostrano che non è necessario effettuare alcun aggiustamento nei soggetti con insufficienza epatica da moderata e grave, ma con funzione renale normale.

Studi di farmacocinetica effettuati negli anziani hanno dimostrato che in seguito alla somministrazione di claritromicina non è presente nessun effetto correlato all'età e alla funzione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a dosi ripetute sugli animali, la tossicità della claritromicina era correlata alla dose e alla durata del trattamento. In tutte le specie, i primi segni di tossicità venivano osservati nel fegato, con lesioni epatiche osservate entro 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli plasmatici sistemici di esposizione, associati a questa tossicità, non sono noti in dettaglio, ma la dose tossica era chiaramente più alta della dose terapeutica raccomandata per l'uomo.

Non sono stati rilevati effetti mutageni della claritromicina durante gli studi *in vitro* e *in vivo*.

Studi sulla fertilità e la riproduzione nei ratti non hanno mostrato alcun effetto avverso. Studi teratogenici nei ratti Wistar (p.o) e Sprague-Dawley (p.o e i.v.), conigli bianchi della Nuova Zelanda e scimmie cynomolgus non hanno mostrato alcuna teratogenicità della claritromicina. Tuttavia un ulteriore studio simile in ratti Sprague-Dawley ha rivelato una bassa (6%) incidenza di anomalie cardiovascolari apparentemente causate dall'espressione spontanea di cambiamenti genetici. Due studi condotti sui topi hanno rivelato una variabile d'incidenza (3-30%) di palatoschisi e nelle scimmie la perdita di embrioni, ma solo a dosi che erano notevolmente tossici per le madri.

Non sono stati descritti risultati tossicologici da considerarsi rilevanti a livelli di dose raccomandata per il trattamento nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, povidone, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: ipromellosa, titanio diossido, talco e glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Claritromicina Zentiva 500 mg

Blister da 14 e 16 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Claritromicina Zentiva non deve essere gettato nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Luigi Bodio 37/B

20158 Milano

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

500 mg compresse rivestite con film – 14 compresse AIC n° 039820 030

500 mg compresse rivestite con film – 16 compresse AIC n° 039820 042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: **13 ottobre 2010**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|
|

Agenzia Italiana del Farmaco