



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLARITROMICINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 500 mg di claritromicina.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore giallo pallido, a forma di capsula, con inciso "CLA500" su un lato e "APO" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La claritromicina è indicata negli adulti e nei bambini dai 12 anni in su (per le formulazioni solo per adulti, come le compresse).

La claritromicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche, acute e croniche, causate da microorganismi sensibili alla claritromicina:

- infezioni del tratto respiratorio superiore come tonsilliti/faringiti, come alternativa quando gli antibiotici β -lattamici non sono appropriati.
- otiti medie acute nei bambini.
- infezioni del tratto respiratorio inferiore come polmoniti acquisite in comunità.
- sinusiti ed esacerbazione acuta delle bronchiti croniche negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 12 anni.
- infezioni di gravità da lieve a moderata della pelle e dei tessuti molli.
- in appropriata associazione con i regimi terapeutici antibatterici e con un appropriato medicinale per la guarigione dell'ulcera, per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei pazienti adulti con ulcere associate ad *Helicobacter pylori* (vedere il paragrafo 4.2).

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici, incluse le linee guida nazionali e locali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di claritromicina dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e deve essere determinata in ogni caso da un medico.

Adulti e adolescenti (inclusi gli anziani)

Dose standard: la dose abituale è di 250 mg due volte al giorno (al mattino e alla sera).

Trattamento ad alto dosaggio (infezioni gravi): la dose abituale può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno nelle infezioni gravi.

Popolazione pediatrica (età superiore a 12 anni)

Uso come negli adulti.

Eliminazione dell'Helicobacter pylori negli adulti

Nei pazienti con ulcere gastro-duodenali dovute all'infezione da Helicobacter pylori, la claritromicina, come parte della triplice terapia di prima scelta, viene data ad una dose di 500 mg due volte al giorno. Le raccomandazioni nazionali sull'eradicazione dell'Helicobacter pylori devono essere tenute in considerazione.

Dosaggio nell'insufficienza renale

Gli aggiustamenti della dose non sono generalmente richiesti, tranne che per i pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min (0.5 ml/s)). Se è necessario un aggiustamento della dose, la dose totale giornaliera deve essere dimezzata, per esempio 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più gravi. La durata del trattamento in questi pazienti non deve superare i 14 giorni.

Popolazione pediatrica (fino ai 12 anni d'età)

La dose raccomandata è di 7,5 mg/kg due volte al giorno (al mattino e alla sera).

<u>Peso</u>	<u>Dose</u>
30 – 40 kg	250 mg due volte al giorno

L'uso della claritromicina in forma di compressa non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni d'età con peso corporeo inferiore a 30 kg. L'utilizzo della sospensione pediatrica di claritromicina è più adatto in questi pazienti.

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni d'età. Quindi, nei bambini di età inferiore a 12 anni, deve essere utilizzata la sospensione pediatrica di claritromicina (granulato per sospensione orale).

Non è documentato l'effetto nei bambini al di sotto dei 3 anni d'età per l'indicazione polmoniti acquisite in comunità.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere dimezzata (per es. 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni più severe). In questi pazienti il trattamento non deve essere prolungato oltre 14 giorni.

Durata del trattamento

La durata del trattamento con la claritromicina dipende dal tipo e dalla gravità dell'infezione e deve essere determinata in ogni caso da un medico.

- La durata abituale del trattamento nei bambini di età inferiore a 12 anni va dai 5 ai 10 giorni (per la formulazione in sospensione pediatrica).
- La durata abituale del trattamento negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni va dai 6 ai 14 giorni (per le formulazioni solo per adulti).
- Il trattamento deve continuare per almeno 2 giorni dalla scomparsa dei sintomi.
- Nelle infezioni da Streptococcus pyogenes (streptococco β-emolitico gruppo A), la durata del trattamento deve essere di almeno 10 giorni.
- La terapia di associazione per l'eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori, per esempio 500 mg di claritromicina due volte al giorno in associazione con 1000 mg di amoxicillina due volte al giorno e 20 mg di omeprazolo due volte al giorno, deve essere continuata per 7 giorni.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite con almeno mezzo bicchiere d'acqua.

La claritromicina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. Il cibo non ha effetto sull'entità della biodisponibilità. Il cibo ritarda solo leggermente l'inizio dell'assorbimento della claritromicina.

Non tutti i dosaggi raccomandati sono possibili con questo prodotto, tuttavia sono disponibili prodotti con un dosaggio inferiore a 500 mg.

4.3 Controindicazioni

- La 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.
- La somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata perché può provocare tossicità da ergot (vedere il paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante della claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti medicinali è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozone, terfenadina, poiché ciò può comportare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache che includono tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con storia di prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito) o di aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata in concomitanza a inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine) che sono largamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumento del rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
- Come altri potenti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in pazienti che stanno assumendo colchicina.
- La claritromicina non deve essere usata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in associazione con compromissione renale.
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesiemia, a causa rischio di prolungamento dell'intervallo QT).
- La co-somministrazione di claritromicina e lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medico non deve prescrivere claritromicina a donne in stato di gravidanza senza una valutazione approfondita del rapporto rischio/beneficio, in particolare durante i primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

La claritromicina viene escreta principalmente attraverso il fegato. La claritromicina deve quindi essere somministrata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Si raccomanda cautela anche nella somministrazione di claritromicina a pazienti con compromissione della funzione renale di grado da moderato a severo.

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi pazienti possono avere sofferto di patologie epatiche pre-esistenti oppure possono avere assunto altri medicinali epatotossici. Ai pazienti deve essere consigliato di interrompere la terapia e contattare il proprio medico nel caso in cui dovessero manifestare segni e sintomi di sofferenza epatica come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

Si raccomanda cautela nei pazienti con severa insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Sono state riportate coliti pseudomembranose in associazione con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusi i macrolidi, che possono manifestarsi con entità da lieve a pericolosa per la vita. È stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa la claritromicina, che può manifestarsi con entità da diarrea lieve a colite fatale. La terapia con agenti antibatterici altera la normale flora del colon e questo può provocare una crescita eccessiva di *C. difficile*. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti quei pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È necessario eseguire un'approfondita anamnesi medica poiché la CDAD può manifestarsi più di due mesi dopo la somministrazione dell'agente antibatterico. Di conseguenza, indipendentemente dall'indicazione, deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia con claritromicina. Deve essere eseguito un antibiogramma e iniziata una terapia adeguata. Deve essere evitata la somministrazione di medicinali che inibiscono la peristalsi.

Esistono segnalazioni provenienti dall'esperienza post-marketing di tossicità da colchicina associata all'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente negli anziani, alcune delle quali si riferiscono a pazienti con insufficienza renale. In alcuni di questi pazienti si è verificato il decesso (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri medicinali ototossici, specialmente con gli aminoglicosidi. Deve essere eseguito il monitoraggio della funzione vestibolare e uditiva durante e dopo la conclusione della terapia.

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 a un 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.
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere sezione 4.3)
- Pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere sezione 4.5)
- La co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimozone o terfenadina è controindicata (vedere sezione 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 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 della diffusione della resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante che vengano effettuati test di sensibilità quando si prescrive la claritromicina per polmoniti acquisite in comunità. Nelle polmoniti nosocomiali, la claritromicina deve essere usata in combinazione con adeguati antibiotici addizionali.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di grado da lieve a moderato: queste infezioni sono causate nella maggior parte dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entrambi potenzialmente resistenti ai macrolidi. Pertanto è importante che vengano effettuati test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici *beta*-lattamici (per es. allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, potrebbero essere medicinali di prima scelta. Attualmente i macrolidi sono considerati adeguati solamente in alcune infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum*, acne volgare, erisipela e nelle situazioni in cui non può essere effettuata una terapia con 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 (SJS), necrosi 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.

La claritromicina deve essere usata con cautela quando è somministrata in concomitanza a medicinali noti per essere induttori dell'enzima citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine): l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). È richiesta cautela quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rhabdomiolisi in pazienti che hanno assunto claritromicina e statine. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di miopatia. Nelle situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la più bassa dose disponibile di statina. Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di una statina (es. fluvastatina) il cui metabolismo non sia dipendente dal CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Ipoglicemizzanti orali/Insulina: l'uso concomitante di claritromicina e ipoglicemizzanti orali (come le sulfaniluree) e/o insulina può provocare una significativa ipoglicemia. Si raccomanda un accurato monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

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).

Durante la co-somministrazione di claritromicina e warfarin, c'è il rischio di una grave emorragia, di un significativo aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) e di un significativo aumento del tempo di protrombina (vedere paragrafo 4.5). INR e tempo di protrombina devono essere monitorati frequentemente quando i pazienti ricevono in concomitanza claritromicina e anticoagulanti orali.

L'utilizzo di qualsiasi terapia antimicrobica, compresa quella con claritromicina, al fine di trattare l'infezione da *H. pylori* può selezionare organismi farmaco-resistenti.

Come per altri antibiotici, l'uso prolungato può provocare la proliferazione della colonizzazione di batteri e funghi resistenti. Nel caso si verifichi una superinfezione, deve essere selezionata una terapia adeguata.

Deve essere prestata attenzione anche all'eventualità di resistenza crociata tra claritromicina e altri macrolidi, come lincomicina e clindamicina.

CLARITROMICINA DOC Generici contiene sodio.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso dei seguenti medicinali è strettamente controindicato a causa della possibilità di sviluppare gravi effetti causati dall'interazione tra farmaci:

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

In pazienti trattati con claritromicina e cisapride concomitantemente, è stato riportato un aumento dei livelli di cisapride. Questo può provocare prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache incluse tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che hanno assunto claritromicina e pimozide concomitantemente (vedere paragrafo 4.3).

È stata riportata l'alterazione del metabolismo della terfenadina causata da macrolidi, che ha causato un incremento dei livelli di terfenadina occasionalmente associati ad aritmie cardiache come prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio in 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di claritromicina e terfenadina ha provocato un incremento da due a tre volte dei livelli sierici del metabolita acido della terfenadina e prolungamento dell'intervallo QT che non ha portato a nessun effetto clinico rilevabile. Effetti simili sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di astemizolo e altri macrolidi.

Ergotamina/Diidroergotamina

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

Inibitori della HMG-CoA riduttasi

L'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché queste statine sono largamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina incrementa le loro concentrazioni plasmatiche, aumentando il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi in pazienti che hanno assunto claritromicina contemporaneamente a queste statine. Se il trattamento con claritromicina non può essere evitato, la terapia con lovastatina o simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento.

È richiesta cautela quando si prescrive la claritromicina con le statine. Nelle situazioni in cui l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la più bassa dose disponibile di statina.

Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di una statina (es. fluvastatina) il cui metabolismo non sia dipendente dal CYP3A. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di miopatia.

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

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

Medicinali induttori del CYP3A (per es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, prodotti contenenti Iperico) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Ciò può portare a livelli sotto-terapeutici di claritromicina, diminuendone l'efficacia.

Inoltre potrebbe essere necessario monitorare i livelli plasmatici degli induttori del CYP3A, i quali potrebbero aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche le pertinenti informazioni di prodotto relative agli inibitori del CYP3A4 somministrati).

I seguenti medicinali sono noti o sono sospettati di incidere sulla concentrazione della claritromicina circolante; può essere necessario un aggiustamento della dose di claritromicina o una terapia alternativa.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Potenti induttori del sistema metabolico del citocromo P-450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e, di conseguenza, ridurre i livelli plasmatici, incrementando quelli della 14-OH-claritromicina (un metabolita che è anche microbiologicamente attivo). Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e della 14-OH-claritromicina sono differenti nei diversi batteri, l'effetto terapeutico voluto potrebbe essere compromesso con la somministrazione concomitante di claritromicina e induttori enzimatici.

Sono stati osservati una riduzione del 39% dell'AUC della claritromicina ed un aumento del 34% dell'AUC del metabolita attivo 14-OH quando la claritromicina viene usata in concomitanza con l'induttore di CYP3A4 efavirenz.

Etravirina

L'esposizione a claritromicina viene diminuita da etravirina; tuttavia la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, viene incrementata. Poiché la 14-OH-claritromicina ha una minore efficacia nei confronti del Mycobacterium avium complex (MAC), l'efficacia complessiva nei confronti di questo patogeno può essere alterata; quindi devono essere prese in considerazione alternative alla claritromicina per il trattamento del MAC.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg una volta al giorno e di claritromicina 500 mg due volte al giorno in 21 volontari sani ha portato ad un incremento della concentrazione minima media di claritromicina allo stato stazionario (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) rispettivamente del 33% e del 18%. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina non sono state significativamente influenzate dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di claritromicina.

Ritonavir

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che la somministrazione concomitante di ritonavir 200 mg ogni 8 ore e claritromicina 500 mg ogni 12 ore provoca una marcata riduzione del metabolismo della claritromicina. Con la somministrazione concomitante di ritonavir, la C_{max} della claritromicina è aumentata del 31%, la C_{min} del 182% e l'AUC del 77%. È stata notata un'inibizione sostanzialmente completa della formazione di 14-OH-claritromicina. In ragione della larga finestra terapeutica di claritromicina, non è necessaria alcuna riduzione della dose in pazienti con funzione renale nella norma. Comunque, in pazienti con compromissione renale devono essere considerati i seguenti aggiustamenti della dose: nei pazienti con CL_{CR} compresa tra 30 e 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Nei pazienti con $CL_{CR} < 30$ ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di claritromicina maggiori di 1 g/die non devono essere somministrate in concomitanza a ritonavir.

Simili aggiustamenti della dose devono essere presi in considerazione in pazienti con funzionalità renale ridotta quando ritonavir è usato come enhancer farmacocinetico con altri inibitori delle proteasi di HIV, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere sotto, "Interazioni farmacologiche bidirezionali")

Interazione nei regimi di eradicazione dell'Helicobacter Pylori

Sebbene le concentrazioni plasmatiche della claritromicina e dell'omeprazolo possano essere aumentate quando vengono somministrati in associazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Alle dosi raccomandate, non

c'è interazione clinicamente significativa tra la claritromicina e il lansoprazolo. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche della claritromicina può verificarsi anche quando viene somministrata contemporaneamente ad antiacidi o a ranitidina. Non è necessario aggiustare la dose. Non ci sono interazioni farmacocinetiche con i relativi antibiotici utilizzati per la terapia di eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

Effetto della claritromicina su altri prodotti medicinali

Interazioni mediate dal CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, noto inibitore del CYP3A e della glicoproteina P di trasporto, e di un medicinale metabolizzato principalmente dal CYP3A può provocare un innalzamento delle concentrazioni del farmaco che possono portare un incremento o un prolungamento sia degli effetti terapeutici sia degli effetti avversi del medicinale concomitante. La claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti in terapia con altri medicinali noti per essere substrati dell'enzima CYP3A, specialmente se il substrato del CYP3A ha un ridotto margine di sicurezza (es. carbamazepina) e/o il substrato è largamente metabolizzato da questo enzima. Nei pazienti in cui la claritromicina è somministrata concomitantemente, può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose e, quando possibile, devono essere strettamente monitorate le concentrazioni sieriche dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP3A.

I seguenti medicinali o classi di medicinali sono noti o sospettati di essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi dell'ergot, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. warfarin), antipsicotici atipici (per es. quetiapina), pimozone, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma l'elenco non è completo. Tra i medicinali che interagiscono con meccanismo analogo attraverso altri isoenzimi appartenenti al sistema del citocromo P-450 ci sono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiaritmici

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di torsione di punta associati all'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Durante la co-somministrazione di claritromicina con questi medicinali è necessario un monitoraggio elettrocardiografico per il prolungamento dell'intervallo QT. Durante la terapia con claritromicina devono essere monitorati i livelli sierici di chinidina e disopiramide.

Sono state registrate segnalazioni post-marketing di ipoglicemia a seguito della somministrazione contemporanea di claritromicina e disopiramide. Pertanto i livelli di glucosio nel sangue devono essere tenuti sotto controllo durante la somministrazione concomitante di claritromicina e disopiramide.

Ipoglicemizzanti orali/Insulina

Con alcuni medicinali ipoglicemizzanti come nateglinide e repaglinide, può essere di rilievo l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e tale interazione può causare ipoglicemia quando questi medicinali sono usati in concomitanza. Si raccomanda un accurato monitoraggio della glicemia.

Omeprazolo

La claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in combinazione con omeprazolo (40 mg una volta al giorno) in individui adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di omeprazolo sono state innalzate (C_{max} , AUC_{0-24} e $t_{1/2}$ sono aumentate rispettivamente del 30%, 89% e 34%) dalla somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio del pH gastrico nelle 24 ore è stato 5.2 quando omeprazolo è stato somministrato singolarmente e 5.7 quando omeprazolo è stato somministrato concomitantemente a claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Tutti questi inibitori delle fosfodiesterasi sono metabolizzati, almeno in parte, dal CYP3A il quale può essere inibito dalla somministrazione concomitante di claritromicina. La co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil potrebbe portare ad un incremento dell'esposizione a inibitori delle fosfodiesterasi. Una riduzione della dose di sildenafil, tadalafil e vardenafil deve essere presa in considerazione quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a claritromicina.

Teofillina e carbamazepina

Risultati di studi clinici indicano un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento dei livelli di teofillina o carbamazepina circolanti quando l'uno o l'altro di questi medicinali sono somministrati concomitantemente a claritromicina. Potrebbe essere necessario considerare una riduzione della dose.

Tolterodina

La tolterodina è metabolizzata principalmente attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P-450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme della popolazione privo di CYP2D6, la via di metabolizzazione identificata è attraverso il CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A provoca un sensibile aumento delle concentrazioni sieriche di tolterodina. In presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di tolterodina nella popolazione priva di CYP2D6.

Triazolobenzodiazepine (es. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato somministrato concomitantemente alle compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 2.7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte dopo somministrazione orale. La somministrazione concomitante di midazolam per via orale e claritromicina deve essere evitata. Se midazolam per via endovenosa è co-somministrato con claritromicina, il paziente deve essere strettamente monitorato al fine di permettere un aggiustamento della dose. Le stesse precauzioni devono applicarsi anche alle altre benzodiazepine che sono metabolizzate dal CYP3A, incluse triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine che non vengono eliminate attraverso il CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) un'interazione clinicamente rilevante con claritromicina è improbabile.

Esistono segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si consiglia il monitoraggio del paziente relativamente all'incremento degli effetti farmacologici sul SNC.

Ciclosporina, tacrolimus e sirolimus

La somministrazione concomitante della forma orale della claritromicina con ciclosporina o tacrolimus porta ad un aumento di più di due volte della C_{min} plasmatica di ciclosporina e tacrolimus. Ci si possono aspettare effetti simili con sirolimus. I livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus devono essere attentamente monitorati quando si inizia il trattamento con la claritromicina nei pazienti trattati con uno degli immunosoppressori sopra menzionati, e le loro dosi devono essere ridotte se necessario. La sospensione della claritromicina in questi pazienti richiede anche un completo monitoraggio dei livelli plasmatici di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus per definire l'aggiustamento della dose.

Anticoagulanti orali (ad es. warfarin, rivaroxaban, apixaban)

Warfarin

Gli effetti degli anticoagulanti possono essere potenziati se la claritromicina viene usata in pazienti che ricevono il warfarin. Quindi, in questi pazienti, il tempo di protrombina deve essere frequentemente monitorato.

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).

Altre interazioni farmacologiche

Aminoglicosidi

Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri medicinali ototossici, specialmente con gli aminoglicosidi (vedere paragrafo 4.4).

Colchicina

La colchicina è un substrato sia del CYP3A sia dell'efflux transporter P-glicoproteina (Pgp).

È noto che la claritromicina e altri macrolidi inibiscono CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina sono somministrate concomitantemente, l'inibizione di Pgp e/o CYP3A da parte della claritromicina può portare ad un incremento dell'esposizione alla colchicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter P-glicoproteina (Pgp).

È noto che la claritromicina sia in grado di inibire Pgp. Quando claritromicina e digossina sono somministrate in concomitanza, l'inibizione di Pgp da parte della claritromicina può portare ad un incremento dell'esposizione alla

digossina. Concentrazioni sieriche elevate di digossina in pazienti in cui sono state somministrate claritromicina e digossina concomitantemente sono state riportate anche nel corso della vigilanza post-marketing. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici analoghi a quelli dovuti alla tossicità da digossina, incluse aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

La somministrazione orale concomitante di compresse di claritromicina e di zidovudina in pazienti adulti con infezione da HIV può determinare una riduzione delle concentrazioni di zidovudina allo stato stazionario. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, generalmente si può evitare questa interazione sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina al fine di interporre un intervallo di 4 ore tra ogni somministrazione. Questa interazione non sembra comparire nei pazienti pediatrici con infezione da HIV che assumono la sospensione di claritromicina in concomitanza a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e valproato

Esistono segnalazioni spontanee o pubblicate relativamente all'interazione tra gli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con medicinali che non si ritiene siano metabolizzati dal CYP3A (es. fenitoina e valproato). Si raccomanda la determinazione dei livelli sierici di questi medicinali quando somministrati in concomitanza a claritromicina. È stato riportato un incremento dei livelli sierici.

Interazioni farmacologiche bidirezionali

Atazanavir

Claritromicina e atazanavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A, ed è stata evidenziata un'interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un incremento di due volte dell'esposizione a claritromicina e 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 dovrebbe essere necessaria alcuna riduzione della dose in pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con una compromissione della funzione renale di grado moderato (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75% utilizzando una formulazione di claritromicina appropriata. Dosi di claritromicina maggiori di 1000 mg al giorno non devono essere somministrate in concomitanza a inibitori delle proteasi.

Bloccanti dei canali del calcio

Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti dei canali del calcio metabolizzati da CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina tanto quanto quelle dei bloccanti dei canali del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica sono state osservate in pazienti che hanno assunto claritromicina e verapamil allo stesso tempo.

Itraconazolo

Claritromicina e itraconazolo sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A, determinando un'interazione farmacologica bidirezionale. La claritromicina potrebbe portare ad un incremento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo potrebbe aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina in concomitanza devono essere strettamente monitorati per rilevare la presenza di segni e sintomi del potenziamento o del prolungamento degli effetti farmacologici di questi farmaci.

Saquinavir

Claritromicina e saquinavir sono entrambi substrati e inibitori del CYP3A, ed è stata evidenziata un'interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) in 12 volontari sani ha determinato valori di AUC e C_{max} di saquinavir allo stato stazionario superiori rispettivamente del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e di C_{max} della claritromicina sono risultati superiori approssimativamente del 40% rispetto a quelli rilevati con claritromicina in monoterapia. Quando i due medicinali sono

co-somministrati, nelle formulazioni e nelle dosi oggetto di studio, per un periodo di tempo limitato, non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati utilizzando la formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti con saquinavir in monoterapia potrebbero non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir è somministrato in concomitanza a ritonavir, si deve procedere ad una valutazione dei potenziali effetti di ritonavir sulla claritromicina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Non ci sono dati sugli effetti della claritromicina sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. La possibilità che, con l'uso del medicinale, si verifichino capogiri, vertigini, confusione e perdita di orientamento deve essere presa in considerazione prima che i pazienti si mettano alla guida o usino macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti e comuni associate alla terapia con claritromicina sia nella popolazione adulta sia nella popolazione pediatrica sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e alterazione del gusto. Queste reazioni avverse sono solitamente di intensità lieve e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidi (vedere sezione b del paragrafo 4.8).

Durante gli studi clinici non è emersa alcuna differenza significativa nell'incidenza di queste reazioni avverse gastrointestinali tra le popolazioni di pazienti con e senza infezioni micobatteriche preesistenti

b. Riassunto tabulare delle reazioni avverse

La tabella seguente mostra le reazioni avverse riportate dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing relativamente a compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Le reazioni considerate, almeno possibilmente, associate alla claritromicina sono riportate per classificazione sistemica organica e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (reazione avversa registrata dopo commercializzazione; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente, quando la gravità può essere stimata.

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥1/1.000, < 1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi della cavità orale	Cellulite ¹ , candidosi, gastroenterite ² , infezione ³ , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela,
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario⁵			Reazione anafilattoide ¹ , ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Ansia, nervosismo ³	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazioni, sogni anormali, mania
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , vertigine, sonnolenza ⁶ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, alterazione dell'udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , tracciato elettrocardiografico con prolungamento dell'intervallo QT 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 , reflusso gastroesofageo ² , gastrite, proctalgia ² , stomatite, glossite, dilatazione addominale ⁴ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, decolorazione della lingua, decolorazione dei denti
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica alterati	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi ⁴	Insufficienza epatica ¹⁰ , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del		Eruzione cutanea,	Dermatite bollosa ¹ , prurito, orticaria,	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ , necrolisi

tessuto sottocutaneo		iperidrosi	rash maculo-papulare ³	epidermica tossica ⁵ , eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari ³ , rigidità muscoloscheletrica ¹ , mialgia ² , artralgia	Rabdomiolisi ^{2, 11} , miopatia
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina ematica ¹ , aumento dell'urea ematica ¹	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite nel sito di iniezione ¹	Dolore nel sito di iniezione ¹ , infiammazione nel sito di iniezione ¹	Malessere ⁴ , piressia ³ , astenia, dolore toracico ⁴ , brividi ⁴ , affaticamento ⁴	
Esami diagnostici			Alterazione del rapporto albumina globulina ¹ , aumento della fosfatasi alcalina ematica ⁴ , aumento della lattato deidrogenasi ematica ⁴	Aumento del rapporto normalizzato internazionale ⁸ , prolungamento del tempo di protrombina ⁸ , alterazione del colore delle urine

¹ ADRs segnalate solo per la formulazione polvere per soluzione iniettabile

² ADRs segnalate solo per la formulazione compresse a rilascio prolungato

³ ADRs segnalate solo per la formulazione granulato per sospensione orale

⁴ ADRs segnalate solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

^{5,7,9,10} Vedere sezione a

^{6,,8,11} Vedere sezione c

c. Descrizione di alcune reazioni avverse

Flebite nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, dolore vascolare nel sito di iniezione e infiammazione nel sito di iniezione sono reazioni specifiche della formulazione di claritromicina per somministrazione endovenosa.

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

Esistono segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) (es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si consiglia il monitoraggio del paziente per il possibile potenziamento degli effetti farmacologici sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati segnalati rari casi di ritrovamento di compresse a rilascio prolungato di claritromicina nelle feci, molti dei quali sono stati registrati in pazienti con anomalie anatomiche (inclusa ileostomia o colostomia) o funzionali del tratto gastrointestinale tali da determinare un tempo di transito gastrointestinale ridotto. In molti casi il ritrovamento di residui di compresse è avvenuto contestualmente al manifestarsi di diarrea. Nei pazienti in cui è avvenuto il ritrovamento di residui di compresse nelle feci e le cui condizioni non sono migliorate, si raccomanda di sostituire il medicinale con una formulazione di claritromicina differente (es. la sospensione) o con un altro antibiotico.

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

d. Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi clinici con la sospensione pediatrica di claritromicina nei bambini da 6 mesi a 12 anni d'età. Quindi, nei bambini di età inferiore a 12 anni, deve essere utilizzata la sospensione pediatrica di claritromicina. Non ci

sono dati sufficienti al fine di raccomandare un regime di dosaggio per l'uso della formulazione di claritromicina IV nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono attese essere le stesse riscontrate negli adulti.

e. Altre popolazioni speciali

Pazienti immunocompromessi

In pazienti affetti da AIDS e in altri pazienti immunocompromessi in terapia con alte dosi di claritromicina per lungo tempo a causa di infezioni micobatteriche, è spesso difficile distinguere gli eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni della malattia dovuti all'infezione con il virus dell'HIV o a patologie intercorrenti.

Nei pazienti adulti, le reazioni avverse più frequentemente segnalate in pazienti in terapia con dosi complessive giornaliere di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, cefalea, costipazione, disturbi dell'udito, aumento della transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT) e della transaminasi glutammico-piruvica sierica (SGPT). Meno frequentemente si possono manifestare dispnea, insonnia e bocca secca. Nei pazienti in terapia con 1000 mg e 2000 mg le incidenze sono analoghe, mentre nei pazienti che ricevono una dose totale giornaliera di 4000 mg di claritromicina, generalmente, le frequenze aumentano di circa 3 o 4 volte. In questi pazienti immunocompromessi, la valutazione dei valori di laboratorio è stata eseguita analizzando quei valori gravemente anormali (es. posti al di fuori del limite estremo superiore o inferiore) per lo specifico test. Sulla base di questi criteri circa il 2% - 3% dei pazienti in terapia con 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno ha presentato un aumento gravemente anormale di SGOT e SGPT, e una conta dei globuli bianchi e delle piastrine ridotta in modo anormale. Una percentuale inferiore di questi pazienti, in questi due gruppi di dosaggio, ha presentato anche un aumento dei livelli dell'azoto ureico ematico. Nei pazienti in terapia con 4000 mg al giorno è stata riscontrata un'incidenza leggermente maggiore di valori anormali per tutti i parametri eccetto quello riferito alla conta dei globuli bianchi.

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

Sintomi di intossicazione

È stato riportato che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina può indurre sintomi gastrointestinali. Un paziente con anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito 8 g di claritromicina e ha presentato alterazione dello stato mentale, comportamento paranoico, ipopotassiemia e ipossemia.

Trattamento dell'intossicazione

Le reazioni avverse causate da sovradosaggio devono essere trattate con una pronta eliminazione del medicinale non assorbito e con una terapia di supporto. Come per altri macrolidi, non ci si deve aspettare che i livelli sierici di claritromicina siano significativamente influenzati dall'emodialisi e dalla dialisi peritoneale.

Reazioni allergiche acute gravi come lo shock anafilattico sono state osservate raramente. Il trattamento con la claritromicina deve essere interrotto ai primi segni di ipersensibilità, e le necessarie precauzioni adottate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: macrolidi.

Codice ATC: J01F A09

Meccanismo d'azione

La claritromicina è un derivato semi-sintetico dell'eritromicina A. Esercita la sua azione antibatterica legando la subunità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e inibisce la sintesi proteica batterica RNA-dipendente. È altamente potente contro un'ampia varietà di organismi gram-positivi e gram-negativi, aerobi e anaerobi. Le concentrazioni minime inibitorie (CMI) della claritromicina sono generalmente 2 volte più basse rispetto alle CMI dell'eritromicina. Il metabolita della claritromicina 14-idrossi ha anche attività antimicrobica. Le CMI di questo metabolita sono uguali o 2 volte più alte delle CMI del composto originario, tranne per *H. influenzae* dove il metabolita 14-idrossi è 2 volte più attivo del composto originario.

Meccanismo di resistenza

La resistenza ai macrolidi è mediata attraverso l'alterazione del sito di legame del macrolide, la modifica dell'antibiotico e/o dell'efflusso attivo del farmaco. Lo sviluppo della resistenza può essere legata al cromosoma o mediata da plasmide e può essere indotta o costitutiva. Nei microrganismi resistenti ai macrolidi gli enzimi che metilano l'adenina dell'RNA ribosomiale sono espressi. La claritromicina è un forte induttore di questo enzima. Di conseguenza, il legame dell'antibiotico alla subunità ribosomiale 50s è inibito. A causa di ciò, i microrganismi resistenti ai macrolidi che legano il sito di metilazione della subunità ribosomiale 50s dimostrano generalmente resistenza crociata con le lincosamidi (per esempio lincomicina) e streptogramina B. C'è anche la possibilità di resistenza crociata tra la claritromicina e gli altri macrolidi (per esempio eritromicina e azitromicina), così come con la clindamicina.

In più, i macrolidi agiscono come batteriostatici tramite l'inibizione dell'attività della peptidiltrasferasi ribosomiale.

La maggior parte dei ceppi di stafilococchi resistenti alla meticillina e lo *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina sono resistenti anche ai macrolidi come la claritromicina.

Una superinfezione con altri microrganismi resistenti può verificarsi dopo il trattamento di patogeni sensibili alla claritromicina.

Intervalli (Breakpoints)

Nel 2004 il Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, prima NCCLS) ha determinato i seguenti intervalli di sensibilità per la claritromicina:

- *Staphylococcus* spp.: ≤ 2 µg/ml sensibile, ≥ 8 µg/ml resistente
- *Haemophilus* spp.: ≤ 8 µg/ml sensibile, ≥ 32 µg/ml resistente
- *S. pneumoniae*: ≤ 0.25 µg/ml sensibile, ≥ 1 µg/ml resistente
- *Streptococcus* spp., all'infuori di *S. pneumoniae*: ≤ 0.25 µg/ml sensibile, ≥ 1 µg/ml resistente
- *Helicobacter pylori*: ≤ 0.25 µg/ml sensibile, ≥ 1 µg/ml resistente

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

Specie comunemente suscettibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Streptococcus</i> gruppo A
<i>Streptococcus</i> gruppo B
<i>Streptococcus</i> gruppi C, F, G
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteuralla multocida</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Bacteriodes</i> spp.
<i>Clostridium</i> spp., all'infuori di <i>Clostridium difficile</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Altri microrganismi
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Organismi con resistenza innata
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistenti a meticillina o eritromicina)
Altri microrganismi
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

* per le note riguardo alle resistenze vedere "Meccanismo di resistenza"

Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza dello Streptococco pneumoniae e dello Streptococco ssp. alla claritromicina possono essere previste testando l'eritromicina.

La maggior parte dell'esperienza clinica derivante da studi clinici randomizzati controllati indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno per 7 giorni in associazione con altri antibiotici, per esempio amoxicillina o metronidazolo e per esempio omeprazolo (somministrato a dosi approvate) determinano una percentuale di eradicazione dell'H. pylori >80% in pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come previsto, sono state osservate percentuali di eradicazione significativamente più basse in pazienti con livelli basali isolati di H.pylori metronidazolo-resistente.

Quindi, nella scelta di un appropriato regime di associazione per la terapia dell'eradicazione dell'H. pylori, devono essere tenute in considerazione le informazioni locali sulla prevalenza della resistenza e le linee guida locali per la terapia. Inoltre, nei pazienti con infezione persistente, deve essere tenuto in considerazione, per un nuovo regime di ri-trattamento, il potenziale sviluppo di resistenza secondaria (nei pazienti con ceppi primari suscettibili).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale la claritromicina è rapidamente e ben assorbita dal tratto gastrointestinale – principalmente nel duodeno – ed è soggetta ad un forte metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 50%. Il cibo può ritardare leggermente l'inizio dell'assorbimento della claritromicina, ma non influisce sulla biodisponibilità assoluta. Inoltre, le compresse di claritromicina possono essere somministrate indipendentemente dai pasti.

La struttura chimica della molecola della claritromicina (6-O-metileritromicina) è responsabile della sua resistenza all'azione dell'acido cloridrico gastrico.

Nei pazienti adulti, le massime concentrazioni plasmatiche della claritromicina dopo somministrazione orale erano da 1 a 2 µg/ml (250 mg due volte al giorno) e 2,8 µg/ml (500 mg due volte al giorno), rispettivamente. La massima concentrazione plasmatica del metabolita attivo 4-idrossiclaritromicina era di 0,6 µg/ml (250 mg due volte al giorno) e da 0,83 a 0,88 µg/ml (500 mg due volte al giorno), rispettivamente. La farmacocinetica della claritromicina non è lineare, tuttavia, la concentrazione plasmatica della claritromicina allo stato stazionario viene raggiunta dopo 2 o 3 giorni di somministrazione.

Distribuzione

La claritromicina penetra rapidamente nei vari tessuti del corpo e nei fluidi corporei. Negli adulti il volume di distribuzione varia da 200 a 400 litri. La claritromicina fornisce concentrazioni tissutali che sono diverse volte superiori ai livelli di farmaco circolanti. Sono stati trovati aumentati livelli sia nelle tonsille che nei polmoni. La claritromicina penetra anche attraverso il muco gastrico.

A livelli terapeutici, la claritromicina è legata per l'80% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed Eliminazione

La claritromicina è metabolizzata velocemente e in grande quantità nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P-450. I processi metabolici includono principalmente N-dealchilazione, ossidazione e idrossilazione stereospecifica alla posizione C14.

La farmacocinetica della claritromicina non è lineare a causa del fatto che nel fegato raggiunge la saturazione ad alte dosi. Dopo somministrazione orale l'emivita di eliminazione aumenta da 2-4 ore per la dose di 250 mg due volte al giorno a 5 ore per la dose di 500 mg due volte al giorno. Dopo la somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno l'emivita del metabolita attivo 4-idrossiclaritromicina era di 5-6 ore.

Dopo la somministrazione orale della claritromicina marcata radioattivamente, il 70-80% della radioattività è stata trovata nelle feci. Circa il 20-30% della dose della claritromicina è escreta nelle urine in forma immodificata. Questa distribuzione aumenta all'aumentare della dose. Nei pazienti con compromissione renale, le concentrazioni plasmatiche della claritromicina possono aumentare in assenza di aggiustamento della dose.

La clearance plasmatica totale della claritromicina è approssimativamente di 700 ml/min (11,7 ml/s), e la corrispondente clearance renale è approssimativamente di 170 ml/min (2,8 ml/s).

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici della claritromicina e del suo metabolita attivo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di dose ripetuta (4 settimane), la tossicità della claritromicina era correlata alla dose e alla durata del trattamento. L'organo bersaglio primario era il fegato in tutte le specie, con lesioni epatiche osservate dopo 14 giorni, nei cani e nelle scimmie. I livelli plasmatici sistemici associati a questa tossicità non sono noti ma la dose tossica (300 mg/kg/giorno) era più alta della dose raccomandata per il trattamento nell'uomo.

Altri tessuti interessati erano stomaco, timo e altri tessuti linfoidi così come i reni. A dosi vicine a quelle terapeutiche si sono verificate, solo nel cane, infezione congiuntivale e lacrimazione. Alla dose di 400 mg/kg/die alcuni cani e scimmie hanno sviluppato opacità corneale e/o edema.

Non sono state rilevate evidenze di potenziale mutageno della claritromicina durante gli studi in vitro e in vivo.

Studi sulla riproduzione hanno mostrato che la somministrazione della claritromicina nei conigli (a dosi due volte più alte di quella clinica raccomandata per l'uomo) e nelle scimmie (a dosi dieci volte più alte di quella clinica raccomandata per l'uomo) porta ad un'aumentata incidenza di aborti. I livelli di queste dosi erano chiaramente correlati alla tossicità materna. Studi di teratogenesi nei ratti non hanno dimostrato né embriotossicità né teratogenesi da claritromicina. Tuttavia, anomalie cardiovascolari sono state osservate nei ratti trattati con dosi di 150 mg/kg/giorno. Studi sui topi hanno rilevato un'incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi a dosi che erano 70 volte più alte della dose clinica raccomandata per l'uomo.

La claritromicina è stata trovata nel latte di animali che allattavano.

In topi e ratti di 3 giorni d'età, i valori di DL₅₀ erano approssimativamente la metà di quelli di animali adulti. Animali giovani presentavano profili di tossicità simili a quelli degli animali adulti, sebbene sia stato riportato in alcuni studi un aumento della nefrotossicità nei ratti neonatali. Negli animali giovani è stata trovata anche una debole riduzione degli eritrociti, delle piastrine e dei leucociti.

La claritromicina non è stata testata per la carcinogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina PH 102
Magnesio stearato (E572)
Silice colloidale anidra (E551)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 2910 E5 (E464)
Macrogol 8000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido di giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVdC) contenente 14 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLARITROMICINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PVdC - AIC
038497032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2008.
Data del rinnovo più recente: Dicembre 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2023