

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claritromicina Ranbaxy 125 mg/5ml sospensione orale

Claritromicina Ranbaxy 250 mg/5ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Claritromicina Ranbaxy 125 mg/5ml sospensione orale

5 ml di sospensione orale contengono 125 mg di claritromicina

1 ml di sospensione orale contiene 25 mg di claritromicina.

Claritromicina Ranbaxy 250 mg/5ml sospensione orale

5 ml di sospensione orale contengono 250 mg di claritromicina

1 ml di sospensione orale contiene 50 mg di claritromicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Granuli bianco-biancastri che alla ricostituzione con acqua formano una sospensione bianco-biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle seguenti infezioni nei bambini quando causate da patogeni sensibili alla claritromicina:

- Infezioni del tratto respiratorio inferiore.
- Infezioni del tratto respiratorio superiore.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli.
- Otite media acuta.

Devono essere prese in considerazione le linee-guida ufficiali relative all'uso appropriato degli antibiotici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di claritromicina dipende dalla condizione clinica del paziente e deve essere in ogni caso decisa dal medico.

Sono stati condotti studi clinici sull'uso di claritromicina sospensione nei bambini di età compresa da 6 mesi a 12 anni. Pertanto, i bambini al di sotto dei 12 anni devono usare la claritromicina sospensione per uso pediatrico (granuli per sospensione orale).

Claritromicina Ranbaxy 125 mg/5ml sospensione orale

La dose raccomandata giornaliera di claritromicina 125mg/5ml sospensione orale nei bambini è riportata nella tabella sottostante e si basa su un regime posologico di circa 7,5 mg/kg due volte al giorno. Nel trattamento di infezioni gravi sono state impiegate le dosi fino a 500 mg due volte al giorno.

In alcuni casi, a seconda del peso corporeo del bambino, può essere più appropriato somministrare la sospensione orale da 250 mg/5ml.

La durata abituale del trattamento è di 5-10 giorni a seconda degli organismi patogeni responsabili dell'infezione e della gravità delle condizioni del paziente.

Dosaggio di claritromicina sospensione orale 125 mg/5ml nei bambini in base al peso corporeo (kg)

<i>Peso (kg)*</i>	<i>Età approssimativa in anni</i>	<i>Dose in mg di claritromicina da somministrare 2 volte/die</i>	<i>Dose in ml di sospensione orale 125 mg/5 ml da somministrare 2 volte/die mediante pipetta**</i>	<i>Numero di cucchiaini da 5ml da somministrare 2 volte/die</i>
8 - 11	1 - 2	62,5	2,5	½
12 - 19	3 - 6	125	5,0	1
20 - 29	7 - 9	187,5	7,5	1½
30 - 40	10 - 12	250	10,0	2

* Bambini < 8 kg: la dose somministrata deve essere basata sul peso corporeo (circa 7,5 mg/ kg due volte/die)

** Con il flacone viene fornita una siringa graduata da utilizzare come una pipetta (vedere paragrafi 6.5 e 6.6). Questa consente un dosaggio più accurato rispetto al cucchiaino da 5 ml (anch'esso fornito con il flacone) nei casi in cui la dose corretta viene ottenuta tramite frazioni di cucchiaino.

Insufficienza epatica e renale

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica o renale. Si richiede cautela quando si somministra claritromicina a bambini con insufficienza renale o epatica di grado da lieve a moderato.

Metodo di somministrazione

Claritromicina sospensione orale può essere somministrata indipendentemente dai pasti poiché il cibo non ne altera la biodisponibilità.

Claritromicina sospensione orale deve essere somministrata due volte al giorno come raccomandata nella precedente tabella. Le dosi devono essere somministrate ad intervalli di 12 ore.

Claritromicina Ranbaxy 250 mg/5ml sospensione orale

La dose raccomandata giornaliera di claritromicina 250 mg/5ml sospensione orale nei bambini è riportata nella tabella sottostante e si basa su un regime posologico di circa 7,5 mg/kg due volte la giorno. Nel trattamento di infezioni gravi sono state impiegate le dosi fino a 500 mg due volte al giorno.

In alcuni casi, a seconda del peso corporeo del bambino, può essere più appropriato somministrare la sospensione orale da 125 mg/5ml.

La durata abituale del trattamento è di 5-10 giorni a seconda degli organismi patogeni responsabili dell'infezione e della gravità delle condizioni del paziente.

Dosaggio di claritromicina sospensione orale 250 mg/5ml nei bambini in base al peso corporeo (kg)

<i>Peso (kg)*</i>	<i>Età approssimativa in anni</i>	<i>Dose in mg di claritromicina da somministrare 2 volte/die</i>	<i>Dose in ml di sospensione orale 250 mg/ 5 ml da somministrare 2 volte/die mediante pipetta***</i>	<i>Numero di cucchiaini da 5ml da somministrare 2 volte/die</i>
8 – 11	1 - 2	62,5	1,25**	1/4**
12 – 19	3 - 6	125	2,5	1/2
20 – 29	7 - 9	187,5	3,75**	3/4**
30 – 40	10 - 12	250	5,0	1

* Bambini < 8 kg: la dose somministrata deve essere basata sul peso corporeo (circa 7,5 mg/ kg due volte/die).

** Al fine di evitare la necessità di usare quarti di cucchiaino, si raccomanda di utilizzare la sospensione orale da 125mg/5ml per i bambini in queste fasce di peso (si prega di consultare per ulteriori dettagli le informazioni prescrittive della sospensione orale da 125mg/5ml).

*** Con il flacone viene fornita una siringa graduata da utilizzare come una pipetta (vedere paragrafi 6.5 e 6.6). Questa consente un dosaggio più accurato rispetto al cucchiaino da 5 ml (anch'esso fornito con il flacone) nei casi in cui la dose corretta viene ottenuta tramite frazioni di cucchiaino.

Insufficienza epatica e renale

La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica o renale. Si richiede cautela quando si somministra claritromicina a bambini con insufficienza renale o epatica di grado da lieve a moderato.

Metodo di somministrazione

Claritromicina sospensione orale può essere somministrata indipendentemente dai pasti poiché il cibo non ne altera la biodisponibilità.

Claritromicina sospensione orale deve essere somministrata due volte al giorno come raccomandata nella precedente tabella. Le dosi devono essere somministrate ad intervalli di 12 ore.

4.3. Controindicazioni

Claritromicina Ranbaxy non deve essere usata in pazienti con ipersensibilità alla claritromicina, ad altri antibiotici macrolidi o agli eccipienti.

- La claritromicina non deve essere somministrata assieme ai derivati ergolinici, poiché ciò può causare tossicità all'ergot (vedere paragrafo 4.5).
- **È controindicata la somministrazione concomitante di claritromicina e dei seguenti principi attivi: astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina**, poiché questo può dare luogo a prolungamento dell'intervallo QT ed a aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di ipocalcemia (prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere usata in concomitanza agli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), lovastatina, simvastatina o atorvastatina, a causa del rischio di rbdomiolisi. Il trattamento con uno qualsiasi di questi farmaci deve essere sospeso durante il trattamento con claritromicina (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere usata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in associazione con insufficienza renale.
- La claritromicina non deve essere usata nei pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica in associazione con insufficienza renale, prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QT o tachicardia ventricolare incluse torsioni di punta (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 valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio, soprattutto nei primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- La claritromicina viene escreta principalmente attraverso il fegato. Pertanto, deve essere prestata cautela nella somministrazione di claritromicina in pazienti con alterata funzione epatica.
- Come con altri antibiotici quando la funzionalità renale è compromessa, la dose di claritromicina deve essere adeguatamente ridotta a seconda del grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani deve essere presa in considerazione la possibilità di compromissione della funzionalità renale.
- Sono stati riportati casi di insufficienza epatica ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una malattia epatica pre-esistente o possono aver assunto altri medicinali epatotossici. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento e di contattare il proprio medico in caso di segni e sintomi di patologie epatiche come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.
- La terapia con Claritromicina per l'eradicazione dell'*H.pylori*, può far insorgere organismi resistenti.
- L'uso prolungato può dare luogo, come con altri antibiotici, a colonizzazione con un aumentato numero di batteri resistenti e di funghi. Se compare una superinfezione, deve essere instaurata una terapia adeguata.
- I pazienti ipersensibili o con resistenza crociata ad altri macrolidi, alla lincomicina e alla clindamicina, possono anche essere sensibili o presentare resistenza crociata alla claritromicina. Pertanto, occorre cautela quando si prescrive la claritromicina a questi pazienti.

- È stata riportata colite pseudomembranosa con quasi tutti i farmaci antibatterici, incluso i macrolidi, che può variare in intensità da lieve a potenzialmente pericolosa per la vita. Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui la claritromicina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium Difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*. Il CDAD deve essere tenuto in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici. Pertanto si deve sospendere il trattamento con claritromicina a prescindere dalle indicazioni. Devono essere eseguite analisi microbiologiche e si deve iniziare una terapia adeguata. Deve essere evitato l'uso di farmaci che inibiscono la peristalsi.
- Si deve prestare cautela quando la claritromicina viene somministrata in concomitanza con altri farmaci ototossici, soprattutto con gli aminoglicosidi. La funzione vestibolare ed uditiva devono essere controllate durante e dopo il trattamento.
- A causa del rischio del prolungamento dell'intervallo QT, la claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con disturbi delle coronarie, anamnesi di aritmia ventricolare, grave insufficienza cardiaca, ipopotassiemia non compensata e/o ipomagnesiemia, bradicardia (< 50 battiti/min) o quando associata ad altri medicinali con effetto di prolungamento dell'intervallo QT. La claritromicina non deve essere usata in pazienti con prolungamento QT congenito o documentatamente acquisito (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere urgentemente avviato un trattamento alternativo.
- Claritromicina deve essere usata con cautela quando indicata in pazienti trattati con induttori del CYP3A4 a causa della possibilità di formazione di livelli sub-terapeutici di claritromicina (vedere paragrafo 4.5).
- Inibitori della HMG-CoA reduttasi: l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Come con altri macrolidi, la claritromicina ha riportato un aumento delle concentrazioni degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (vedere paragrafo 4.5). In rari casi è stata riscontrata rabdomiolisi nei pazienti che assumevano questi medicinali in associazione. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Sono stati riportati rari casi di rabdomiolisi anche nei pazienti che assumevano atorvastatina o rosuvastatina in concomitanza con claritromicina. Quando con claritromicina vengono utilizzate, atorvastatina o rosuvastatina devono essere somministrate alle dosi più basse possibili. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose della statina o l'impiego di una statina che non dipende dal metabolismo del CYP-3A (ad esempio, fluvastatina o pravastatina).
- Ipoglicemizzanti orali/insulina: l'uso concomitante di claritromicina e ipoglicemizzanti orali e/o insulina può causare ipoglicemia significativa. In pazienti trattati con alcuni farmaci ipoglicemizzanti, come nateglinide, pioglitazone, repaglinide e rosiglitazone può manifestarsi inibizione dell'enzima CYP3A4 da parte della claritromicina e ipoglicemia se somministrati contemporaneamente. Si raccomanda un attento monitoraggio del glucosio.
- Anticoagulanti orali: vi è un rischio di emorragia grave, un aumento significativo del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando claritromicina viene somministrata contemporaneamente con warfarin (vedere

paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati quando i pazienti assumono contemporaneamente claritromicina e anticoagulanti orali.

- Com'è noto per altri macrolidi, la claritromicina può causare un peggioramento o aggravamento della miastenia grave e deve perciò essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
- Nelle aree con un'elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante tenere in considerazione l'evoluzione dello schema di suscettibilità alla claritromicina.
- A causa della resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, la claritromicina non è un farmaco di prima scelta per la polmonite contratta in comunità. Per quanto riguarda la polmonite contratta in ospedale, la claritromicina deve essere usata in associazione con altri antibiotici appropriati.
- La claritromicina non è un farmaco di prima scelta per la terapia della faringite. È usata soprattutto per il trattamento delle infezioni provocate da Streptococco, se è presente ipersensibilità alla penicillina o se la penicillina è controindicata per altre ragioni.
- Le infezioni della pelle e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata sono più spesso causate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus piogene*, entrambi possono essere resistenti ai macrolidi. Pertanto, è importante eseguire il test di sensibilità. Nei casi in cui gli antibiotici beta-lattamici non possono essere usati (ad esempio in caso di allergia), altri antibiotici, come la clindamicina, possono essere considerati farmaci di prima scelta. Attualmente, si ritiene che i macrolidi abbiano un ruolo importante in alcune infezioni della pelle o dei tessuti molli come per esempio quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acne volgare e erisipela e nei casi in cui il trattamento con penicillina non può essere usato.
- Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina in seguito all'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente nei pazienti anziani, alcuni dei casi segnalati si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). Se la somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina risulta necessaria, i pazienti devono essere monitorati per valutare i sintomi clinici causati di tossicità da colchicina.
- Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepina, come triazolam e midazolam (vedere paragrafo 4.5).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso dei seguenti farmaci è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti di interazione farmacologica:

Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina

Livelli elevati di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che hanno assunto in concomitanza claritromicina e cisapride.

Ciò può comportare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache che includono tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati nei pazienti che assumono claritromicina e pimozide in concomitanza (vedere paragrafo 4.3)

I macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentando i livelli di terfenadina che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali prolungato intervallo QT,

tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani, la co-somministrazione di claritromicina e terfenadina ha determinato un aumento di 2-3 volte dei livelli sierici del metabolita acido di terfenadina e un prolungamento dell'intervallo QT, che non ha portato ad alcun effetto clinicamente rilevabile. Effetti simili sono stati osservati in seguito alla co-somministrazione di astemizolo ed altri macrolidi.

Ergotamina/diidroergotamina

Segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo e ischemia delle estremità e di altri tessuti tra cui il sistema nervoso centrale. La co-somministrazione di claritromicina e questi farmaci è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Effetti di altri medicinali sulla claritromicina

I medicinali induttori del CYP3A4 (ad es.: rifampicina, rifabutina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, Erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina, causando livelli sub-terapeutici di claritromicina che portano ad una ridotta efficacia. Può essere inoltre necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici degli induttori del CYP3A4 perché i livelli possono essere aumentati a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte della claritromicina (vedere anche le informazioni relative al medicinale induttore del CYP3A4 somministrato). La co-somministrazione di rifabutina e claritromicina porta ad un aumento dei livelli plasmatici della rifabutina ed ad una diminuzione dei livelli plasmatici di claritromicina con un aumentato rischio di uveite.

I seguenti farmaci sono noti o sospettati di alterare le concentrazioni circolanti di claritromicina; può essere richiesto un aggiustamento della dose di claritromicina o trattamenti alternativi:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e 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 compromesso nel corso della co-somministrazione di claritromicina e degli induttori enzimatici.

Fluconazolo

La co-somministrazione di 200 mg di fluconazolo al giorno e di 500 mg di Claritromicina Ranbaxy due volte al giorno in 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima media di claritromicina allo stato stazionario (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni allo stato stazionario del metabolita attivo 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa 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 200 mg di ritonavir ogni otto ore e di 500 mg di Claritromicina Ranbaxy ogni 12 ore ha determinato una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina con aumento in C_{max} , C_{min} e AUC rispettivamente del 31, del 182 e 77%, quando somministrata contemporaneamente al ritonavir. La formazione del 14-OH-claritromicina è risultata completamente inibita. A causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non è necessaria una riduzione della dose nei pazienti con normale funzionalità renale. Tuttavia, deve essere considerata una riduzione della dose nei pazienti con compromissione renale. Per pazienti con una clearance della creatinina (CL_{CR}) da 30 a 60 ml/min la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50% e per quelli con clearance della creatinina (CL_{CR}) <30 ml/min la dose deve essere ridotta del 75%. Non devono essere co-somministrate dosi di claritromicina superiori a 1 g al giorno con ritonavir.

Simili aggiustamenti della dose devono essere considerati nei pazienti con ridotta funzionalità renale quando ritonavir è utilizzato come potenziale farmacocinetico con altri inibitori delle HIV-proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere paragrafo sotto, Interazioni farmacologiche Bi-direzionali).

Effetto della claritromicina su altri medicinali

Interazioni sul CYP3A-base

La co-somministrazione di claritromicina, nota per inibire il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che potrebbero potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti indesiderati del farmaco somministrato in concomitanza. La claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in terapia con altri farmaci noti per essere 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.

Devono essere presi in considerazione aggiustamenti della dose e, quando possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina.

I seguenti farmaci o classi di farmaci noti o sospettati di essere metabolizzati dallo stesso isoenzima CYP3A sono: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporine, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (ad es. warfarin), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isoenzimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 includono fenitoina, teofillina e valproato.

Antiarritmici

Vi sono state segnalazioni post-marketing di torsioni di punta che si sono verificate con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Deve essere effettuato un monitoraggio dell'elettrocardiogramma per il prolungamento del QT durante la co-somministrazione di claritromicina con questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

Omeprazolo

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

Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore era pari a 5,2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, e a 5,7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi è metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A può essere inibito dalla claritromicina somministrata in concomitanza. È probabile che la co-somministrazione di claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione della dose di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono co-somministrati con claritromicina.

Teofillina, carbamazepina

I risultati di studi clinici indicano che vi è stato un modesto ma statisticamente significativo ($p > 0,05$) aumento di teofillina o dei livelli circolanti di carbamazepina, quando uno di questi farmaci è stato somministrato in concomitanza con la claritromicina. Può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

Tolterodina

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

Triazolobenzodiazepine (ad es. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando il midazolam è stato somministrato in associazione a claritromicina compresse (500 mg due volte al giorno) l' AUC del midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e 7 volte dopo quella orale. La somministrazione concomitante di midazolam e claritromicina deve essere evitata. Se si somministra midazolam per via endovenosa con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per effettuare aggiustamenti della dose. Le stesse precauzioni si applicano alle altre benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4, inclusi triazolam e alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam e lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina.

Nel corso dell'esperienza post-marketing, a seguito dell'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del SNC (ad es. sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per l'aumento di effetti farmacologici a carico del SNC.

Interazioni di altri medicinali

Colchicina

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

Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). La claritromicina è nota per inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina nel corso della vigilanza post-marketing. 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 quando i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina.

Zidovudina

La somministrazione contemporanea di claritromicina compresse e zidovudina in pazienti adulti HIV-positivi è risultata in una diminuzione delle concentrazioni di zidovudina allo stadio stazionario. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere ampiamente evitata distanziando le dosi di claritromicina e zidovudina in modo da consentire un intervallo di 4 ore tra i due farmaci. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici affetti da HIV quando la claritromicina sospensione viene assunta contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Tale interazione è improbabile quando la claritromicina viene somministrata per infusione endovenosa.

Fenitoina e Valproato

Ci sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina con farmaci che non si ritiene vengano metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Sono raccomandate determinazioni dei livelli sierici per questi farmaci quando somministrati in concomitanza con claritromicina. Sono stati riferiti aumenti dei livelli sierici.

Interazioni farmacologiche Bidirezionali

Atazanavir

La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La co-somministrazione 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 del 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessario procedere ad alcuna riduzione della dose nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza

renale di grado moderato (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Nel caso di pazienti in cui la clearance della creatinina risulti minore di 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%, utilizzando un'ideale formulazione di claritromicina. Non devono essere somministrate dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi.

Itraconazolo

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

Saquinavir

La claritromicina e il saquinavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La co-somministrazione 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 con il saquinavir somministrato da solo. I valori di AUC e C_{MAX} della claritromicina sono risultati circa il 40% più elevati rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica eseguiti utilizzando la formulazione in capsule molli di gelatina possono non essere rappresentative degli effetti rilevati ricorrendo alla formulazione di saquinavir in capsule rigide di gelatina. Le osservazioni emerse dagli studi di interazione farmacologica svolti somministrando saquinavir in monoterapia possono non essere rappresentative degli effetti rilevati con la terapia combinata saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir può avere sulla claritromicina.

Verapamil

Nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil in concomitanza, sono stati osservati casi di ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di claritromicina durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale non può essere esclusa. Pertanto, l'uso in gravidanza e nelle donne che allattano non è raccomandato a meno che i benefici non siano superiori ai rischi.

Allattamento

La claritromicina è stata trovata sia nel latte animale che in quello umano.

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

Non vi sono dati disponibili sugli effetti di claritromicina sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si effettuano queste attività la possibile comparsa di reazioni avverse quali capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, devono essere tenute in conto.

4.8. Effetti indesiderati

a) Sintesi del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequenti e comuni correlati alla terapia con claritromicina sia per i pazienti adulti che per quelli pediatrici sono: dolore addominale, diarrea, nausea vomito e alterazione del gusto. Questi effetti indesiderati sono generalmente di lieve intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza degli antibiotici macrolidi (vedere **b) Tabella del riassunto delle reazioni avverse** - paragrafo 4.8).

Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di questi effetti indesiderati gastrointestinali durante gli studi clinici tra la popolazione di pazienti con o senza infezioni pre-esistenti da micobatteri.

b) Tabella del riassunto degli effetti indesiderati

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici e dell'esperienza post-marketing a seguito della somministrazione di claritromicina compresse a rilascio immediato, in granuli per sospensione orale, polvere per soluzione iniettabile, compresse a rilascio prolungato e compresse a rilascio modificato.

Gli effetti indesiderati considerati come almeno possibilmente correlati alla claritromicina sono riportati per classificazione sistemica organica e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e non nota (effetti indesiderati derivati dall'esperienza post-marketing, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità quando la gravità può essere valutata.

Classificazione sistemica organica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e Infestazioni			Cellulite ¹ , candidiasi, gastroenterite ² , infezioni ³ , infezioni vaginali	Colite pseudomembranosa, erisipela, eritrasma
Patologie del sistema			Leucopenia, neutropenia ⁴ ,	Agranulocitosi, trombocitopenia

emolinfopoetico			trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	
Disturbi del sistema immunitario ⁵			Reazione anafilattoide ¹ , Ipersensibilità	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, diminuzione dell'appetito	Ipoglicemia ⁶
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansietà, nervosismo ³ , urlo ³	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anomali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza ¹ , discinesia ¹ , vertigini, sonnolenza ⁷ , tremore	Convulsioni, ageusia, parosmia, anosmia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, perdita di udito, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco ¹ , fibrillazione atriale ¹ , QT prolungato all'elettrocardiogramma ⁸ , extrasistole ¹ , palpitazioni	Torsioni di punta ⁸ , tachicardia ventricolare ⁸
Patologie vascolari		Vasodilatazione ¹		Emorragia ⁹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma ¹ , epistassi ² , embolia polmonare ¹	
Patologie gastrointestinali		Diarrea ¹⁰ , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Esofagite ¹ , malattia da reflusso gastroesofageo ² , gastrite, proctalgia ² , stomatite, glossite, distensione addominale ⁴ , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, scolorimento della lingua, scolorimento dei denti
Patologie epatobiliari		Alterazione del test sulla funzionalità del fegato	Colestasi ⁴ , epatite ⁴ , aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento del gamma-glutamilttransferasi ⁴	Insufficienza epatica ¹¹ , ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto		Eruzione cutanea,	Dermatite bollosa ¹ , prurito,	Sindrome di Stevens-Johnson ⁵ ,

sottocutaneo		iperidrosi	orticaria, eruzione maculo-papulare ³	necrolisi epidermica tossica ⁵ , eruzione farmacologica con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari ³ , rigidità muscolare ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisi ^{2,12} , miopatia
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina ematica ¹ , aumento dell'urea nel sangue ¹	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Flebite al sito di iniezione ¹	Dolore al sito di iniezione ¹ , infiammazione al sito di iniezione ¹	Malessere ⁴ , piressia ³ , astenia, dolore toracico ⁴ , brividi ⁴ , affaticamento ⁴	
Esami diagnostici			Rapporto albumina globulina anomalo ¹ , aumento di fosfatasi alcalina nel sangue ⁴ , aumento lattato deidrogenasi ematica nel sangue ⁴	Rapporto Internazionale Normalizzato aumentato ⁹ , prolungamento del tempo di protrombina ⁹ , colore anomalo delle urina

¹ ADR riportate solo per polvere per soluzione iniettabile

² ADR riportate solo per compresse a rilascio prolungato

³ ADR riportate solo per granuli per sospensione orale

⁴ ADR riportate solo per compresse a rilascio immediato

^{5,8,10,11,12} Vedere a) *Sintesi del profilo di sicurezza*

^{6,7,9} Vedere c) *Descrizione degli effetti indesiderati selezionati*

c) Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

Flebite al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione nel vaso sanguigno e infiammazione al sito di iniezione sono specifici della somministrazione endovenosa di claritromicina.

Sono stati segnalati rari casi di insufficienza epatica ad esito fatale e in generale è stato associato a gravi malattie di base e/o farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.4).

Particolare attenzione deve essere prestata alla diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDCA) a seguito dell'uso di quasi tutti gli antibatterici tra cui la claritromicina, la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite grave (vedere paragrafo 4.4).

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acute, come anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, la terapia con claritromicina deve essere

immediatamente interrotta e deve essere urgentemente avviato un trattamento alternativo (vedere paragrafo 4.4).

Come per altri macrolidi, raramente sono stati riportati con claritromicina prolungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La colite pseudomembranosa è stata riportata con quasi tutti i farmaci antibatterici, inclusa la claritromicina e può variare in intensità da lieve a pericolosa per la vita. È pertanto importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea a seguito di somministrazione di farmaci antibatterici (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di rabdiomiolisi a seguito della co-somministrazione di claritromicina e statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina a seguito dell'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente nei pazienti anziani e/o nei pazienti con insufficienza renale, alcuni con esito fatale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Si sono verificati casi rari di ipoglicemia, alcuni dei quali si sono verificati a seguito della co-somministrazione di ipoglicemizzanti orali o insulina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Nel corso dell'esperienza post-marketing, a seguito dell'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del SNC (ad es. sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo l'aumento di effetti farmacologici a carico del SNC (vedere paragrafo 4.5).

Vi è un rischio di emorragia grave, un aumento significativo del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando claritromicina viene usata in concomitanza con warfarin. L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati quando i pazienti vengono trattati con claritromicina e anticoagulanti orali in concomitanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Sono stati riportati rari casi con claritromicina compresse a rilascio prolungato di presenza di residui nelle feci, molti dei quali si sono verificati in pazienti con disturbi gastrointestinali anatomici (inclusa ileostomia o colostomia) o funzionali con tempi di transizione gastrointestinale ridotti. In numerosi casi, i residui delle compresse sono apparsi nella diarrea. Si raccomanda che i pazienti con residui di compressa nelle feci e nessun miglioramento nelle condizioni devono passare ad una diversa formulazione di claritromicina (ad es. la sospensione) o ad un altro antibiotico.

Popolazioni particolari: effetti indesiderati nei pazienti immunocompromessi (vedere e) Altre popolazioni particolari)

d) Popolazioni pediatriche

Sono stati condotti studi clinici utilizzando sospensione pediatrica di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Pertanto, i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono utilizzare la claritromicina sospensione pediatrica. I dati sono insufficienti per poter raccomandare un regime di dose per l'uso della formulazione di claritromicina per via endovenosa in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità degli effetti indesiderati nei bambini siano gli stessi degli adulti.

e) Altre popolazioni particolari

Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti affetti da AIDS e immunocompromessi trattati con dosi elevate di claritromicina per periodi prolungati di tempo per infezioni micobatteriche, è stato spesso difficile distinguere effetti indesiderati eventualmente associati alla somministrazione di claritromicina da segni pre-esistenti di HIV o malattia intermittente.

Nei pazienti adulti, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati dai pazienti trattati con dosi giornaliere totali di 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono stati: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzioni cutanee, flatulenza, cefalea, costipazione, disturbi dell'udito, aumenti della glutammato-ossalacetato transaminasi (GOT) e glutammato-piruvato transaminasi (GPT) sierica. Altri eventi con minore frequenza hanno incluso dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era paragonabile per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma era generalmente 3-4 volte più frequente per quei pazienti trattati con dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

Nei pazienti immunocompromessi, sono state eseguite valutazioni degli esami di laboratorio analizzando quei parametri al di fuori dei livelli gravemente anomali (ad es. il limite estremo più basso o più elevato) per il test specifico. Sulla base di questi criteri, circa il 2-3% di quei pazienti trattati con 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno avevano livelli anormali elevati di GOT e GPT e globuli bianchi e piastrine insolitamente bassi. Una percentuale più bassa di pazienti in questi due gruppi di dosaggio avevano anche livelli elevati di azoto ureico nel sangue. Incidenze lievemente più elevate di valori anormali sono state osservate nei pazienti trattati con 4000 mg al giorno per tutti i parametri ad eccezione dei globuli bianchi.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione: alcune segnalazioni indicano che l'ingestione di grandi quantità di claritromicina possono produrre sintomi gastrointestinali. I sintomi di sovradosaggio possono corrispondere considerevolmente al profilo degli effetti indesiderati. Un paziente con anamnesi di disturbi bipolari ha ingerito 8 g di claritromicina mostrando stato mentale alterato, comportamento paranoico, ipopotassiemia ed ipossiemia

Terapia per l'intossicazione: non c'è uno specifico antidoto per il sovradosaggio. I livelli sierici di claritromicina non possono essere ridotti con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Gli effetti indesiderati che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattati con lavanda gastrica e misure di supporto. Molto raramente si possono osservare gravi reazioni allergiche acute, come shock anafilattico. Ai primi segni di reazioni di ipersensibilità la terapia con claritromicina deve essere sospesa e devono essere iniziate immediatamente le misure necessarie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: macrolidi.

Codice ATC: J01FA09

Meccanismo d'azione

La claritromicina esercita la sua azione antibatterica legandosi alla sub-unità ribosomiale 50s dei batteri sensibili e bloccando la sintesi delle proteine. È molto potente contro una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi. Le concentrazioni minime inibitorie (MIC) di claritromicina sono in genere due volte più basse di quelle dell'eritromicina.

Anche il metabolita 14-idrossi della claritromicina ha azione antimicrobica. La MIC di questo metabolita è uguale o due volte maggiore di quella del composto originario, eccetto che per l'*H. influenzae* dove il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo.

Breakpoints

Secondo l'EUCAST (Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica) per la claritromicina sono stati definiti i seguenti breakpoint:

Patogeni	sensibile	resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppi A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Sensibilità

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per alcune specie, pertanto informazioni locali sulla sensibilità sono desiderabili, particolarmente nel trattamento di infezioni gravi. Le seguenti informazioni forniscono solo una guida appropriata sulla probabilità che un organismo sia sensibile o meno alla claritromicina. Per quanto sia possibile è indicato tra parentesi il range europeo di resistenza acquisita per i singoli microrganismi.

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobici Gram-positivi

<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Microrganismi aerobici Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁰
Altri microrganismi
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ⁰
<i>Legionella pneumophila</i> ⁰
<i>Mycobacterium avium</i> ⁰
<i>Mycobacterium chelonae</i> ⁰
<i>Mycobacterium intracellulare</i> ⁰
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁰
<i>Mycobacterium kansasii</i> ⁰
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Micro-organismi aerobici Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-suscettibile)
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-resistente)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Micro-organismi aerobici Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

⁰ Non sono disponibili dati aggiornati al rilascio delle tabelle. La letteratura principale, la letteratura scientifica standard e le raccomandazioni terapeutiche presumono sensibilità.

[§] Sensibilità inerente di gran parte degli isolati mostra resistenza intermedia.

⁺ Almeno una regione mostra percentuali di resistenza più elevate del 50%.

¹ Le percentuali di resistenza sono in alcuni studi $\geq 10\%$.

² La percentuale di resistenza è $\geq 10\%$ da parte dei pazienti pre-trattati.

Altre informazioni

La sensibilità e la resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* e dello *Streptococcus spp.* alla claritromicina possono essere previste tramite test sull'eritromicina.

I meccanismi di resistenza acquisita sui macrolidi sono: espulsione del principio attivo per mezzo di un meccanismo di trasporto attivo, produzione inducibile o costitutiva di un

enzima metilasi che cambia il target ribosomiale, idrolisi di macrolidi attraverso un'esterasi, mutazioni cromosomiche che alterano una proteina ribosomiale 50s. Si possono verificare perciò resistenze crociate tra claritromicina ed altri macrolidi e tra clindamicina e lincomicina. Staphylococchi resistenti alla meticillina e all'ossacillina (MRSA) e lo *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina sono resistenti a tutti gli antibiotici beta-lattamici attualmente disponibili e ai macrolidi come la claritromicina. L'esperienza clinica ottenuta dagli studi clinici randomizzati controllati disponibili, indica che 500 mg di claritromicina due volte al giorno in associazione con un altro antibiotico ad esempio amoxicillina o metronidazolo e ad esempio omeprazolo (somministrato a livelli approvati) per 7 giorni, raggiungono una percentuale di eradicazione dell'*H. pylori* superiore all'80% in pazienti con ulcere gastro-duodenali. Come previsto, percentuali di eradicazione significativamente più basse sono state osservate in pazienti con isolati di base *H. pylori* metronidazolo-resistente. Perciò, nella scelta di un regime di associazione adatto per la terapia di eradicazione dell'*H. pylori*, si devono tenere in considerazione sia le informazioni locali sulla prevalenza delle resistenze che le linee guida terapeutiche locali. Inoltre, per un nuovo regime di ritrattamento, in pazienti con infezione persistente, deve essere preso in considerazione lo sviluppo potenziale di resistenza secondaria (in pazienti con ceppi suscettibili primari) nei confronti di un agente antimicrobico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La claritromicina dopo somministrazione orale viene rapidamente ed ampiamente assorbita dal tratto gastrointestinale, principalmente nel digiuno, ma viene sottoposta ad un esteso metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità assoluta di 250 mg di claritromicina compresse è di circa il 50%. Il cibo ritarda lievemente l'assorbimento, ma non altera l'entità della biodisponibilità. Pertanto, la claritromicina può essere somministrata indipendentemente dal cibo. A causa della sua struttura chimica (6-O-metileritromicina), la claritromicina è piuttosto resistente alla degradazione da parte degli acidi dello stomaco. Livelli plasmatici di picco di 1-2 µg/ml di claritromicina sono stati osservati negli adulti dopo somministrazione orale di 250 mg due volte al giorno. Dopo somministrazione di 500 mg di claritromicina due volte al giorno il picco plasmatico è stato di 2,8 µg/ml.

Dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno, il metabolita microbiologicamente attivo, 14-idrossi, raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco di 0,6 µg/ml. Lo "steady state" viene raggiunto dopo 2 giorni di somministrazione.

Distribuzione

La claritromicina penetra bene nei diversi compartimenti con un volume di distribuzione stimato a 200-400 litri. La claritromicina raggiunge in alcuni tessuti concentrazioni che sono diverse volte superiori a quelle della sostanza attiva circolante. Livelli aumentati sono stati trovati sia nelle tonsille che nei polmoni. Inoltre la claritromicina penetra nel muco gastrico.

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

Biotrasformazione ed eliminazione

La claritromicina viene rapidamente ed estesamente metabolizzata nel fegato. Il metabolismo coinvolge principalmente la N-dealchilazione, l'ossidazione e l'idrossilazione stereospecifica nella posizione C14.

La farmacocinetica della claritromicina non è lineare a causa della saturazione del metabolismo epatico ad alte dosi. L'emivita di eliminazione aumenta da 2-4 ore dopo somministrazione di 250 mg di claritromicina due volte al giorno a 5 ore dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno. Con una somministrazione di 250 mg ogni 12 ore, l'emivita del metabolita attivo 14-idrossi varia da 5 a 6 ore.

Dopo somministrazione orale di claritromicina radiomarcata, il 70-80% della radioattività è stata trovata nelle feci. Circa il 20-30% della claritromicina compare come sostanza attiva immodificata nelle urine. Questa percentuale aumenta con l'aumentare della dose. L'insufficienza renale determina l'aumento dei livelli plasmatici della claritromicina se la dose non viene diminuita. La clearance plasmatica totale è stata valutata in circa 700 ml/min, con una clearance renale di circa 170 ml/min.

Popolazioni particolari

Compromissione della funzionalità renale: una ridotta funzionalità renale comporta un aumento dei livelli plasmatici di claritromicina e del suo metabolita attivo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La DL50 orale acuta della claritromicina sospensione orale somministrata a topi di 3 giorni è stata di 1290 mg/kg per i maschi e di 1230 mg/kg per le femmine. I valori di DL50 in ratti di 3 giorni sono stati di 1330 mg/kg per i maschi e di 1270 mg/kg per le femmine. In confronto la DL50 della claritromicina orale è di circa 2700 mg/kg nel topo adulto e di 3000 mg/kg nel ratto adulto. Questi risultati sono coerenti con quelli di altri antibiotici del gruppo delle penicilline, delle cefalosporine e dei macrolidi nei quali la DL50 è generalmente inferiore negli animali giovani rispetto agli adulti.

Dopo somministrazione orale, nel topo come nel ratto, il peso corporeo è risultato ridotto o il suo aumento annullato, il comportamento relativo all'allattamento ed i movimenti spontanei sono risultati depressi nei primi giorni. La necropsia degli animali morti ha mostrato polmoni scuro-rossicci nel topo ed in circa il 25% dei ratti; nei ratti trattati con 2197 mg/kg o più di claritromicina sospensione; è stata inoltre notata una sostanza scuro-rossiccia nell'intestino, probabilmente causata da sanguinamenti. Le morti di questi animali sono state considerate come dovute a debilitazione dovuta a ridotta capacità di succhiare o a sanguinamenti intestinali.

Ratti non ancora svezzati (5 giorni di età) sono stati trattati con una formulazione di claritromicina sospensione per due settimane alle dosi di 0, 15, 55 e 200 mg/kg/die. Gli animali del gruppo trattato con 200 mg/kg/die hanno mostrato un ridotto aumento ponderale e diminuiti valori medi di emoglobina ed ematocrito ed aumentato peso medio dei reni rispetto agli animali del gruppo di controllo. Inoltre negli animali di questo gruppo sono stati osservati anche degenerazione vacuolare multifocale da minima a media correlata al trattamento, dell'epitelio del dotto biliare intraepatico ed un'aumentata incidenza delle lesioni nefritiche. Il dosaggio privo di effetti tossici in questo studio è stato quello di 55 mg/kg/die.

È stato condotto uno studio di tossicità orale in cui a ratti immaturi è stata somministrata claritromicina sospensione (granuli per sospensione) per 6 settimane alle dosi di 0, 15, 50 e 150 mg/kg/die. Non si sono avuti decessi e l'unico segno clinico osservato è stata un'eccessiva salivazione in alcuni animali al dosaggio più elevato da 1 a 2 ore dopo la somministrazione durante le ultime 3 settimane di trattamento. I ratti del gruppo trattato con

150 mg/kg rispetto ai controlli avevano pesi corporei più bassi durante le prime tre settimane e mostravano diminuiti valori medi dell'albumina sierica ed un aumentato peso medio relativo del fegato. Non sono stati trovati cambiamenti istopatologici macroscopici o microscopici. Un dosaggio di 150 mg/kg/die ha prodotto lieve tossicità nei ratti trattati e la dose considerata priva di effetti è stata quella di 50 mg/kg/die.

Cani beagle giovani, di 3 settimane di età, sono stati trattati quotidianamente per via orale per 4 settimane con 0, 30, 100 o 300 mg/kg di claritromicina, seguito da un periodo di 4 settimane di recupero. Non si sono avuti decessi e non si sono osservati cambiamenti delle condizioni generali degli animali. La necropsia non ha rivelato anomalie. Nel gruppo trattato con 300 mg/kg sono stati osservati depositi grassi negli epatociti centrolobulari ed infiltrazioni cellulari nell'area portale all'esame istologico con microscopio ottico mentre è stato notato un aumento di goccioline di grasso epatocellulare avvalendosi del microscopio elettronico. La dose tossica nei cani beagle giovani è stata considerata essere maggiore di 300 mg/kg e quella priva di effetti 100 mg/kg.

Fertilità, riproduzione e teratogenicità

Studi di fertilità e riproduzione hanno mostrato che dosi di 150-160 mg/kg/die in ratti maschi e femmine non hanno causato effetti avversi su ciclo mestruale, fertilità, parto e numero e vitalità dei nati. Due studi di teratogenesi nel ratto Wistar (per os) e Sprague-Dawley (per os e per via endovenosa), uno studio nel coniglio New Zealand White ed uno in scimmie Cynomolgus non sono riusciti a dimostrare alcuna teratogenicità della claritromicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Acido alginico
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) dispersione al 30%
Macrogol 1500
Talco
Carbomer (carbopol 974 P)
Silice colloidale anidra
Saccarosio
Aspartame (E951)
Gomma Xanthan
Citrato monosodico
Sodio Benzoato (E211)
Titanio Diossido (E171)
Aroma di menta
Aroma “tutti frutti”
Cloruro di sodio.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Validità

2 anni (granuli)

14 giorni (sospensione ricostituita).

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Granuli: nessuna speciale richiesta.

Sospensione ricostituita: non conservare al di sopra di 25°C. Non refrigerare o congelare. Tenere il flacone accuratamente chiuso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di HDPE naturale traslucido, bianco opaco, con tappo a prova di bambino con linea di sigillatura ad induzione.

Oppure:

Flacone di HDPE naturale traslucido con tacche continue di riempimento del volume e tappo, bianco opaco, a prova di bambino con linea di sigillatura ad induzione.

Pipetta dosatrice in PP/HDPE naturale traslucido con tacche di riempimento per peso e volume e tappo adattatore in LDPE.

Cucchiaino misuratore in polistirene trasparente con tacche a 2,5 ml e 5,0 ml.

Confezioni da 50, 60, 70, 100 e 140 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Claritromicina Ranbaxy 125 mg/5ml sospensione orale

Preparazione per l'uso:

la quantità richiesta di acqua deve essere aggiunta ai granuli nel flacone che deve essere agitato bene.

La concentrazione di claritromicina nella sospensione ricostituita è di 125 mg per 5 ml.

La quantità di acqua richiesta per ogni confezione è la seguente:

Confezione	Volume di acqua da aggiungere
Flacone da 50 ml	28 ml
Flacone da 60 ml	34 ml
Flacone da 70 ml	40 ml
Flacone da 100 ml	55 ml
Flacone da 140 ml	80 ml

Claritromicina Ranbaxy 250 mg/5ml sospensione orale

Preparazione per l'uso:

la quantità richiesta di acqua deve essere aggiunta ai granuli nel flacone che deve essere agitato bene.

La concentrazione di claritromicina nella sospensione ricostituita è di 250 mg per 5 ml.

La quantità di acqua richiesta per ogni confezione è la seguente:

Confezione	Volume di acqua da aggiungere
Flacone da 50 ml	28 ml
Flacone da 60 ml	34 ml
Flacone da 70 ml	40 ml
Flacone da 100 ml	55 ml
Flacone da 140 ml	80 ml

Dopo ricostituzione con acqua, il prodotto si presenta come una sospensione bianco-biancastra.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RANBAXY ITALIA S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 – Milano

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

Claritromicina Ranbaxy “125 mg/5 ml granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE da 100 ml - AIC n° 037527049/M

Claritromicina Ranbaxy “250 mg/5 ml granulato per sospensione orale” 1 flacone HDPE da 100 ml - AIC n° 037527090/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2011