

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Claritromicina Altan 500 mg polvere per soluzione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 500 mg di claritromicina.

Eccipiente (i) con effetti noti: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 500 mg, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Claritromicina Altan 500 mg polvere per soluzione per infusione è indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni.

Claritromicina Altan 500 mg polvere per soluzione per infusione è indicato qualora sia richiesta la terapia parenterale per il trattamento di infezioni causate da organismi sensibili, nelle seguenti condizioni:

- Infezioni del tratto respiratorio inferiore per esempio bronchiti acute e croniche e polmoniti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1 per quanto riguarda i Test di Sensibilità).
- Infezioni del tratto respiratorio superiore per esempio sinusiti e faringiti.
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli (per esempio follicolite, cellulite, erisipela) (vedere paragrafo 4.4 e 5.1 per quanto riguarda i Test di Sensibilità).

Si deve tenere in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La terapia endovenosa può essere somministrata da 2 a 5 giorni e deve essere sostituita con la terapia orale di claritromicina quando appropriato.

*Adulti:* la dose raccomandata è di 1 grammo al giorno, suddivisa in due dosi da 500 mg, opportunamente diluite come descritto di seguito (vedere paragrafo 6.6).

*Bambini di età superiore a 12 anni:* come per gli adulti.

*Bambini di età inferiore a 12 anni:* l'utilizzo di Claritromicina Altan 500 mg polvere per soluzione per infusione non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni.

*Anziani:* come per gli adulti.

*Compromissione renale:* nei pazienti con compromissione renale in cui la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà rispetto alla dose normale raccomandata.

*Compromissione epatica:* claritromicina non deve essere usata in pazienti che soffrono di grave compromissione epatica in combinazione con compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Claritromicina Altan deve essere somministrata in una delle vene prossimali più larghe come infusione endovenosa per più di 60 minuti, usando una concentrazione della soluzione di circa 2 mg/ml.

Claritromicina non va somministrata come bolo o iniezione intramuscolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il prodotto ricostituito è una soluzione limpida.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- La somministrazione concomitante con ticagrelor o ranolazina è controindicata.
- La somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci è controindicata: astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina, dal momento che possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie cardiache, inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con disturbi elettrolitici (ipokaliemia o ipomagnesemia dovute al rischio di prolungamento dell'intervallo QT).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a compromissione renale.
- Pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato) o aritmia cardiaca ventricolare, inclusa torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- La claritromicina non deve essere somministrata contemporaneamente agli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), che sono estensivamente metabolizzati dal CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
- La somministrazione concomitante di claritromicina e ergotamina o diidroergotamina è controindicata, in quanto può condurre a tossicità da ergot.
- Come per altri potenti inibitori del CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in pazienti che assumono colchicina.  
La somministrazione concomitante 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 gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

La claritromicina è escreta principalmente a livello epatico. Particolare cautela deve essere quindi posta nella somministrazione del medicinale a pazienti con funzionalità epatica ridotta. Cautela deve essere posta anche nella somministrazione di claritromicina a pazienti con danno renale grave o moderato.

Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche di base o aver assunto altri medicinali epatotossici. Si deve raccomandare ai pazienti di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale.

Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva di *C. difficile*. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di diarrea da *Clostridium difficile* (CDAD). È necessaria un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Pertanto la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici.

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di claritromicina e colchicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici, specialmente con aminoglicosidi. È consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento.

### ***Eventi cardiovascolari***

Con il trattamento con macrolidi, tra cui la claritromicina, sono stati osservati ripolarizzazione cardiaca e intervallo QT prolungati rivelando un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti condizioni possono portare 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 (<50 bpm).
- La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti che prendono in concomitanza altri medicinali associati al prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).
- La co-somministrazione di claritromicina e astemizolo, cisapride, pimozone o terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
- La claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito documentato o con anamnesi di aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici che valutavano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con i macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associato ai macrolidi, tra cui la claritromicina. Durante la prescrizione della claritromicina si devono bilanciare questi risultati con i benefici del trattamento.

Polmonite: in previsione dell'emergente resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* ai macrolidi, è importante eseguire test di sensibilità quando si prescrive la claritromicina per il trattamento della polmonite acquisita in comunità. Nelle polmoniti acquisite in ambito ospedaliero la claritromicina deve essere somministrata solo in combinazione con antibiotici addizionali appropriati.

Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata: queste infezioni sono molto spesso provocate da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Entrambe le specie sono spesso resistenti ai macrolidi. Pertanto è importante eseguire test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie ai betalattamici), altri antibiotici, come clindamicina, possono essere il medicinale di prima scelta. Attualmente si ritiene che i macrolidi abbiano un ruolo solo in alcune infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acne vulgaris, erisipela e in situazioni in cui non può essere usato il trattamento con penicilline.

In caso di gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (ad esempio, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, sindrome DRESS e porpora di Schonlein-Henoch, la terapia con claritromicina deve essere interrotta immediatamente e occorre iniziare urgentemente un trattamento appropriato.

La claritromicina deve essere usata con cautela quando somministrata contemporaneamente a medicinali in grado di indurre l'enzima CYP3A4 a causa della possibilità di livelli subterapeutici di claritromicina (vedere paragrafo 4.5).

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4 e l'uso concomitante con altri medicinali ampiamente metabolizzati da questo enzima deve essere limitato alle situazioni in cui sia chiaramente indicato (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della HMG-CoA riduttasi: l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. Sono stati osservati rari casi di rhabdomiolisi in pazienti che assumevano questi medicinali contemporaneamente. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere considerato l'aggiustamento della dose della statina o l'uso di una statina non dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5).

Agenti ipoglicemizzanti orali/insulina: l'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può causare un'ipoglicemia significativa. È raccomandato l'attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti orali: sussiste un rischio di grave emorragia e di aumenti significativi del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e i tempi di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che assumono contemporaneamente claritromicina ed agenti anticoagulanti orali.

Si deve usare cautela quando claritromicina è co-somministrata con anticoagulanti orali ad azione diretta come dabigatran, rivaroxaban e apixaban, in particolare a pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di una qualsiasi terapia antimicrobica, come claritromicina, per trattare l'infezione da *H. Pylori* può provocare la selezione di organismi resistenti al farmaco.

L'uso prolungato, come con altri antibiotici, può causare la colonizzazione, con aumento del numero di batteri e funghi non-sensibili. Se si verificano sovrainfezioni, si deve instaurare una terapia appropriata. Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere

paragrafo 4.5). Se la somministrazione concomitante di colchicina e claritromicina è necessaria, i pazienti devono essere monitorati per rilevare i sintomi clinici di tossicità da colchicina.

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

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di claritromicina e altri medicinali ototossici, soprattutto aminoglicosidi. Il monitoraggio della funzionalità vestibolare e uditiva deve essere effettuato durante e dopo il trattamento.

In pazienti trattati con claritromicina è stata riportata esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.8).

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Cisapride, pimozone, astemizolo e terfenadina

Sono stati segnalati elevati livelli di cisapride in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e cisapride. Questo può causare un intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozone (vedere paragrafo 4.3). È riportato che i macrolidi alterano il metabolismo della terfenadina aumentandone i livelli che occasionalmente sono stati associati ad aritmie cardiache, quali QT prolungato, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta (vedere paragrafo 4.3). In uno studio su 14 volontari sani, la concomitante somministrazione di claritromicina e terfenadina ha portato ad un incremento di due-tre volte del livello sierico del metabolita acido della terfenadina e ad un prolungamento dell'intervallo QT che non ha portato a nessun effetto clinico rilevabile. Effetti simili sono stati osservati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi.

##### Ergotamina/diidroergotamina

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

##### Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)

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

Deve essere usata cautela nel prescrivere claritromicina con le statine. In situazioni in cui non è possibile evitare l'uso concomitante di claritromicina con le statine, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata della statina. Può essere considerato l'uso di una statina non dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

I farmaci che sono induttori del CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo di claritromicina. Questo porta a livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche le informazioni rilevanti del prodotto dell'inibitore del CYP3A4 somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina e una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggiore rischio di uveite.

I farmaci seguenti sono noti o si sospetta che influenzino le concentrazioni in circolo di claritromicina; può essere necessario adeguare la dose di claritromicina o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

#### Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Forti induttori del sistema del metabolismo del citocromo P450 come efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina possono accelerare il metabolismo di claritromicina e quindi abbassare i livelli plasmatici di claritromicina, aumentando quelli di 14-OH-claritromicina, un metabolita che è attivo anche a livello microbiologico. Poiché le attività microbiologiche di claritromicina e di 14-OH-claritromicina sono differenti per batteri diversi, l'effetto terapeutico previsto può essere annullato nel corso della somministrazione concomitante di claritromicina e di induttori enzimatici.

#### Etravirina

L'esposizione alla claritromicina è stata diminuita dall'etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, risultavano aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha una attività ridotta verso il Mycobacterium Avium Complex (MAC), l'azione generale contro questo patogeno può risultare alterata; pertanto per il trattamento di MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina.

#### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di fluconazolo 200 mg al giorno e di claritromicina 500 mg due volte al giorno a 21 volontari sani ha portato ad aumenti della concentrazione media minima di claritromicina (C<sub>min</sub>) allo steady state e dell'area sottesa alla curva (AUC) rispettivamente del 33% e del 18%. Le concentrazioni allo steady state 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 di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C<sub>max</sub> della claritromicina pari al 31%, un aumento della C<sub>min</sub> del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una inibizione, praticamente completa, della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzionalità renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Tuttavia, in pazienti con insufficienza renale deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: nei pazienti con CLCR compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali CLCR <30 mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir.

#### Digossina

Si ritiene che la digossina sia un substrato del trasportatore di efflusso, P-glicoproteina (Pgp). Claritromicina è nota per l'inibizione della Pgp. Quando claritromicina e digossina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp da parte di claritromicina può comportare una maggiore esposizione alla digossina. Nella sorveglianza post-marketing, sono state segnalate anche concentrazioni sieriche elevate di digossina nei pazienti che hanno ricevuto claritromicina e digossina in concomitanza. Alcuni pazienti hanno mostrato segni clinici compatibili con una tossicità da

digossina, comprese aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate attentamente quando i pazienti ricevono digossina e claritromicina in concomitanza.

#### Sildenafil, tadalafil e vardenafil

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

#### Teofillina, carbamazepina

I risultati degli studi clinici indicano un aumento modesto ma statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ) dei livelli di teofillina o carbamazepina in circolo quando uno di questi medicinali viene somministrato in concomitanza a claritromicina. Può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose.

#### Tolterodina

La via primaria del metabolismo di tolterodina è l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottogruppo della popolazione priva del CYP2D6, la via del metabolismo identificata è il CYP3A. In questo sottogruppo della popolazione, l'inibizione del CYP3A comporta concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente maggiori. Può essere necessaria una riduzione della dose di tolterodina in presenza di inibitori del CYP3A, come claritromicina, nella popolazione con scarso metabolismo del CYP2D6.

#### Amminoglicosidi

Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri medicinali ototossici, specialmente con amminoglicosidi. Vedere paragrafo 4.4.

#### Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando midazolam è stato somministrato in concomitanza a compresse di claritromicina (500 mg due volte al giorno), l'AUC di midazolam è aumentata di 2,7 volte dopo la somministrazione endovenosa di midazolam e di 7 volte dopo la somministrazione orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e di claritromicina deve essere evitata.

Se midazolam per endovena viene somministrato in concomitanza con claritromicina, il paziente deve essere attentamente monitorato per consentire l'adeguamento della dose. Le stesse precauzioni si applicano anche ad altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso triazolam e alprazolam. Per le benzodiazepine che non sono dipendenti dal CYP3A per la loro eliminazione (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile un'interazione clinicamente importante con claritromicina.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche e di effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per verificare effetti farmacologici aumentati sul SNC.

#### Colchicina

Colchicina è un substrato sia per il CYP3A sia per il trasportatore di efflusso, P-glicoproteina (Pgp). Claritromicina e altri macrolidi sono noti per l'inibizione del CYP3A e della Pgp. Quando claritromicina e colchicina vengono somministrate insieme, l'inibizione della Pgp e/o del CYP3A da parte di claritromicina può comportare una maggiore esposizione a colchicina. I pazienti devono essere monitorati per rilevare i sintomi clinici di tossicità da colchicina (vedere paragrafo 4.4).

#### Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina

L'uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, può risultare nell'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina e questo condurre a ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio.

## Omeprazolo

Claritromicina (500 mg ogni 8 ore) è stata somministrata in associazione a omeprazolo (40 mg al giorno) a soggetti adulti sani. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state di omeprazolo sono aumentate (la C<sub>max</sub>, l'AUC<sub>0-24</sub>, ed il T<sub>1/2</sub> aumentati rispettivamente del 30%, 89% e 34%) con la somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore medio del pH gastrico nelle 24 ore è stato di 5.2 quando omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, e di 5.7 quando omeprazolo è stato somministrato in concomitanza a claritromicina.

## Interazioni basate sul CYP3A

La somministrazione concomitante di claritromicina, nota per la sua attività di inibizione del CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni dei farmaci che potrebbero aumentare o prolungare gli effetti sia terapeutici, sia avversi del farmaco concomitante. Claritromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono un trattamento con altri farmaci noti come substrati enzimatici del CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un margine di sicurezza ristretto (ad esempio carbamazepina) e/o se il substrato è ampiamente metabolizzato da questo enzima.

Possono essere presi in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando possibile, le concentrazioni sieriche dei farmaci principalmente metabolizzati dal CYP3A devono essere attentamente monitorate nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I seguenti farmaci o classi di farmaci sono noti per essere o si sospetta che siano metabolizzati dallo stesso isozima del CYP3A: alprazolam, astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, anticoagulanti orali (es. Warfarin, rivaroxaban, apixaban), antipsicotici atipici (es. quetiapina), pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina. I farmaci che interagiscono con meccanismi simili attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 includono fenitoina, teofillina e valproato.

## Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs)

Il dabigatran DOAC è un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati tramite CYP3A4 e sono anche substrati per P-gp. Si deve usare cautela quando la claritromicina viene somministrata in concomitanza con questi agenti, in particolare nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

## Antiaritmici

Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta che si sono verificate con l'uso concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Gli elettrocardiogrammi devono essere monitorati per il prolungamento dell'intervallo QT durante la somministrazione concomitante di claritromicina con questi farmaci. I livelli sierici di chinidina e disopiramide devono essere monitorati durante la terapia con claritromicina.

Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e disopiramide. Pertanto, i livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide.

## Atazanavir

Sia claritromicina, sia atazanavir sono substrati ed inibitori del CYP3A ed esiste evidenza di un'interazione farmacologica bidirezionale. La co-somministrazione di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha comportato un aumento di 2 volte dell'esposizione a claritromicina e una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento dell'AUC di atazanavir del 28%. Data l'ampia finestra terapeutica per claritromicina, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale. Per i pazienti con funzionalità renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 60 ml/min), la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%. Per i 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 superiori a 1000 mg al giorno non devono essere somministrate in concomitanza agli inibitori della proteasi.



#### Bloccanti del canale del calcio

È consigliata attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e bloccanti del canale del calcio metabolizzati dal CYP3A4 (es. verapamil, amlodipina, diltiazem) a causa del rischio di ipotensione. Le concentrazioni plasmatiche di claritromicina così come i bloccanti del canale del calcio possono causare un aumento dell'interazione. Ipotensione, bradiaritmie e acidosi lattica sono stati osservati in pazienti che assumevano claritromicina e verapamil in concomitanza.

#### Itraconazolo

Sia claritromicina sia itraconazolo sono substrati e inibitori del CYP3A che comportano un'interazione farmacologica bidirezionale. Claritromicina può aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo, mentre itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di claritromicina. I pazienti che assumono itraconazolo e claritromicina in concomitanza devono essere monitorati con attenzione per verificare segni o sintomi di un effetto farmacologico aumentato o prolungato.

#### Saquinavir

Sia claritromicina sia saquinavir sono substrati ed inibitori del CYP3A ed esiste evidenza di un'interazione farmacologica bidirezionale. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule di gelatina molli, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori di AUC allo steady state e di Cmax di saquinavir che sono stati più alti del 177% e del 187% rispetto a quelli osservati con saquinavir in monoterapia. I valori di AUC e di Cmax di claritromicina sono stati di circa del 40% più elevati di quelli osservati con claritromicina in monoterapia. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando i due farmaci vengono somministrati in concomitanza per un periodo di tempo limitato alle dosi/formulazioni studiate. Le osservazioni ottenute da studi di interazione farmacologica che utilizzano la formulazione in capsule di gelatina molli possono non essere rappresentative degli effetti osservati utilizzando le capsule di gelatina rigide di saquinavir. Le osservazioni ottenute da studi di interazione farmacologica eseguiti con saquinavir in monoterapia possono non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia a base di saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir viene somministrato in concomitanza con ritonavir, occorre prendere in considerazione gli effetti potenziali di ritonavir su claritromicina (vedere paragrafo 4.5: Ritonavir).

#### Zidovudina

La concomitante somministrazione orale di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché sembra che la claritromicina interferisca con l'assorbimento di zidovudina orale somministrata in concomitanza, questa interazione può essere ampiamente evitata scaglionando le dosi di claritromicina e zidovudina in modo che vi sia un intervallo di 4 ore tra ogni farmaco. Questa interazione non sembra verificarsi nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV che assumono la sospensione di claritromicina con zidovudina o dideossinosina. Questa interazione è improbabile quando claritromicina viene somministrata mediante infusione endovenosa.

#### Fenitoina e valproato

Vi sono state segnalazioni spontanee o pubblicate di interazioni di inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci che non si riteneva fossero metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati in concomitanza con claritromicina. Sono stati riportati livelli sierici aumentati.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

La sicurezza della claritromicina per l'uso in gravidanza non è stata stabilita. Sulla base dei risultati variabili ottenuti da studi animali su topi, ratti, conigli e scimmie e dall'esperienza sugli esseri umani, la possibilità di effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale non può essere esclusa. Alcuni studi osservazionali che valutano l'esposizione alla claritromicina durante il primo e il secondo trimestre hanno riportato un aumento del rischio di aborto spontaneo rispetto al mancato uso di antibiotici o ad

altri antibiotici durante lo stesso periodo. Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di malformazioni congenite maggiori con l'uso di macrolidi inclusa la claritromicina durante la gravidanza, forniscono risultati contrastanti. Pertanto, l'uso durante la gravidanza non è consigliato senza un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi.

#### Allattamento

Claritromicina e il suo metabolita attivo vengono escreti nel latte materno. Pertanto diarrea e infezione fungina delle membrane mucose possono verificarsi nei neonati allattati al seno, tanto da dover sospendere l'allattamento. Si deve considerare anche la possibilità di sensibilizzazione. Il beneficio del trattamento della madre deve essere valutato rispetto al rischio potenziale per il lattante.

La claritromicina viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. È stato stimato che un neonato allattato esclusivamente al seno riceva circa l'1,7% della dose di claritromicina aggiustata per il peso della madre.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli effetti di claritromicina sulla fertilità nell'uomo. Nei ratti, i dati limitati disponibili non indicano nessun effetto sulla fertilità.

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

Non sono disponibili dati sugli effetti della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il rischio di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi veicoli o utilizzi macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***a. Riassunto del profilo di sicurezza***

Le reazioni avverse più frequenti e comuni correlate alla terapia con claritromicina sia per le popolazioni adulte che pediatriche sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e alterazione del gusto. Queste reazioni avverse sono di solito di lieve intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere sezione b del paragrafo 4.8). Non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici, tra popolazioni di pazienti con o senza infezioni micobatteriche pre-esistenti.

#### ***b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse***

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

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate alla claritromicina sono classificate per organi e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-marketing; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente quando è stato possibile valutare la gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota* (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni			Cellulite <sup>1</sup> , candidiasi, gastroenterite <sup>2</sup> , infezione <sup>3</sup> , infezione vaginale	Colite pseudomembranosa, erisipela

Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattoide, ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia, nervosismo <sup>3</sup> , urla <sup>3</sup>	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, alterazione del gusto	Perdita di coscienza <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , capogiri, sonnolenza <sup>7</sup> , tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, paraestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, udito compromesso, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Arresto cardiaco, fibrillazione atriale, intervallo QT prolungato all'elettrocardiogramma, extrasistole, palpitazioni	Torsione di punta, tachicardia ventricolare, <i>fibrillazione ventricolare</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma <sup>1</sup> , epistassi <sup>2</sup> , embolia polmonare <sup>1</sup>	
Patologie vascolari		Vasodilazione <sup>1</sup>		Emorragia <sup>9</sup>
Patologie gastrointestinali		Diarrea <sup>10</sup> , vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Esofagite <sup>1</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo <sup>2</sup> , gastrite, proctalgia <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distensione addominale <sup>4</sup> , costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza,	Pancreatite acuta, scolorimento della lingua, scolorimento dei denti
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anomali	Colestasi <sup>4</sup> , epatite <sup>4</sup> , alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentato, gammaglutamiltransferasi aumentata <sup>4</sup>	Insufficienza epatica, ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa, prurito, orticaria, eruzione cutanea maculopapulare <sup>3</sup>	Sindrome di Stevens–Johnson, necrolisi tossica epidermica, eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari <sup>3</sup> , rigidità muscoloscheletrica <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	Rabdomiolisi <sup>2,12</sup> , miopatia

Patologie renali e urinarie			Creatinina nel sangue aumentata, urea nel sangue aumentata	Insufficienza renale, nefrite interstiziale
Esami diagnostici			Rapporto albumina globuline anomalo <sup>1</sup> , fosfatasi alcalina nel sangue aumentata <sup>4</sup> , lattato deidrogenasi nel sangue aumentata <sup>4</sup>	Rapporto internazionale normalizzato aumentato <sup>9</sup> , tempo di protrombina prolungato <sup>9</sup> , colore delle urine anomalo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite in sede di iniezione <sup>1</sup>	Dolore in sede di iniezione <sup>1</sup> , infiammazione in sede di iniezione <sup>1</sup>	Malessere <sup>4</sup> , piresia <sup>3</sup> , astenia, dolore toracico <sup>4</sup> , brividi <sup>4</sup> , stanchezza <sup>4</sup>	

<sup>1</sup>Reazioni avverse riportate solo per la formulazione Polvere per Soluzione Iniettabile

<sup>2</sup>Reazioni avverse riportate solo per la formulazione Compresse a Rilascio Prolungato

<sup>3</sup>Reazioni avverse riportate solo per la formulazione Granulato per Sospensione Orale

<sup>4</sup>Reazioni avverse riportate solo per la formulazione Compresse a Rilascio Immediato

<sup>5,8,10,11</sup> Vedere sezione a)

<sup>6,7,9,12</sup> Vedere sezione c)

### ***c. Descrizione di reazioni avverse selezionate***

Flebiti nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, dolore nella sede di puntura del vaso sanguigno e infiammazione nella sede di iniezione sono specifici per la formulazione endovenosa di claritromicina.

In alcune segnalazioni di rabdomiolisi, claritromicina è stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di interazioni farmacologiche ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce il monitoraggio del paziente per gli effetti farmacologici aumentati sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Vi sono state rare segnalazioni di compresse di claritromicina a rilascio prolungato nelle feci, molte delle quali si sono verificate in pazienti con disturbi gastrointestinali anatomici (incluse ileostomia o colostomia) o funzionali con tempi di transito gastrointestinale ridotti. In molti casi sono stati segnalati residui di compresse in episodi di diarrea. Per i pazienti con residui di compresse nelle feci e nessun miglioramento della loro condizione, è raccomandato il passaggio ad una formulazione di claritromicina diversa (es. sospensione) o a un altro antibiotico.

Popolazioni speciali: Reazioni avverse nei pazienti immunocompromessi (vedere sezione e)

### ***d. Popolazioni pediatriche***

Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica di claritromicina in bambini da 6 mesi a 12 anni di età. Pertanto, i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono usare la sospensione pediatrica di claritromicina. Non vi sono dati sufficienti per raccomandare un regime posologico per l'uso della formulazione endovenosa di claritromicina in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini sono prevedibilmente le stesse degli adulti.

### ***e. Altre popolazioni speciali***

#### ***Pazienti immunocompromessi***

Nei pazienti affetti da AIDS e in altri pazienti immunocompromessi trattati per infezioni micobatteriche con alte dosi di claritromicina per lunghi periodi di tempo è stato spesso difficile distinguere gli eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione di claritromicina dai segni di base della malattia del Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o altra malattia intercorrente. Nei pazienti adulti, le reazioni avverse segnalate più frequentemente dai pazienti trattati con dosi giornaliere totali di claritromicina di 1000 mg e 2000 mg sono state: nausea, vomito, alterazione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, cefalea, costipazione, disturbi dell'udito, aumento della transaminasi sierica glutammico ossalacetica (SGOT) e della transaminasi sierica glutammico piruvica (SGPT). Ulteriori eventi di bassa frequenza sono stati dispnea, insonnia e bocca secca. Le incidenze sono state paragonabili per i pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma sono state generalmente da 3 a 4 volte più frequenti per i pazienti che hanno assunto dosi giornaliere totali di 4000 mg di claritromicina.

In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando i valori non rientranti nel livello seriamente anomalo (ad es. limite alto o basso estremo). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che hanno assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno hanno avuto livelli elevati gravemente anomali di SGOT e SGPT, e conte eccessivamente basse di globuli bianchi e di piastrine. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha inoltre avuto livelli di azotemia elevati. Nei pazienti che hanno assunto 4000 mg al giorno sono state osservate incidenze lievemente superiori dei valori anomali per tutti i parametri ad eccezione 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**

È stato osservato che l'ingestione di notevoli quantità di claritromicina può provocare sintomi gastrointestinali. Un paziente con anamnesi di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina e ha mostrato uno stato mentale alterato, comportamento paranoide, ipokaliemia e ipossiemia.

Le reazioni avverse che accompagnano il sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere significativamente influenzati da emodialisi o dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio, il trattamento con claritromicina endovena (polvere per soluzione per iniezione) deve essere sospeso e devono essere instaurate tutte le opportune misure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, macrolidi. Codice ATC: J01FA09.

#### Meccanismo di azione

La claritromicina è un antibiotico appartenente al gruppo degli antibiotici macrolidi. Essa esercita la sua azione antibatterica legandosi selettivamente alla sub-unità ribosomiale 50s dei batteri sensibili, prevenendo la traslocazione degli aminoacidi attivati. Essa inibisce la sintesi proteica intracellulare dei batteri sensibili.

Il metabolita 14-idrossi della claritromicina, un prodotto del metabolismo del farmaco originario, ha anch'esso attività antimicrobica. Il metabolita è meno attivo del composto originario per la maggior

parte degli organismi, incluso *Mycobacterium* spp. Un'eccezione è *Haemophilus influenza* dove il metabolita 14-idrossi è due volte più attivo del composto parentale.

#### Rapporto PK/PD

I parametri farmacodinamici più importanti per predire l'attività dei macrolidi non sono stati stabiliti in modo definitivo. Il tempo al di sopra della MIC (T/MIC) può essere meglio correlato con l'efficacia per la claritromicina.

#### Meccanismi di resistenza

La resistenza alla claritromicina può basarsi sui seguenti meccanismi:

- Modificazioni sito-specifiche (conferite dal gene *ermB*). Come risultato della metilazione dell'rRNA 23S, l'affinità per il sito di legame ribosomiale è ridotta, portando ad un livello più alto di resistenza ai macrolidi (M) e con riferimento a lincosamidi (L) e alle streptogramine di gruppo B (SB) (chiamati fenotipo MLSB).
- Efflusso attivo del farmaco: la resistenza può essere causata come risultato dell'aumento del numero di pompe attive nella membrana citoplasmatica (chiamato fenotipo M); l'efflusso attivo del farmaco tra gli pneumococchi è mediato da una pompa di efflusso di membrana codificata dal gene *mefA*. Questo meccanismo risulta in resistenza da basso a medio livello.
- L'inattivazione enzimatica dei macrolidi è solo di importanza clinica subordinata.

#### Breakpoints

Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints.

Breakpoints (MIC, mg/l)		
Microorganismo	Sensibile ( $\leq$ )	Resistente ( $>$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C and G	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono richieste informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando vengono trattate infezioni gravi. Se necessario, si dovrebbe richiedere la consulenza di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni viene messa in discussione.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Microrganismi aerobi Gram-positivi</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b>Microrganismi aerobi Gram-negativi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>5</sup>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<b>Altri microrganismi</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium chelonae</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium intracellulare</i> <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>

<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla Meticillina)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla Meticillina)+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Organismi naturalmente resistenti</b>
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Al rilascio della tabella non erano disponibili dati aggiornati. La letteratura primaria, la letteratura scientifica standard e le raccomandazioni terapeutiche assumono sensibilità.

\$ La sensibilità intrinseca di molti degli isolati mostra resistenza intermedia.

+ Almeno una regione mostra tassi di resistenza maggiori del 50%.

1 I tassi di resistenza in alcuni studi sono  $\geq 10\%$ .

2 Il tasso di resistenza è  $\geq 10\%$  in pazienti pretrattati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La seguente tabella mostra i parametri farmacocinetici misurati dopo somministrazione endovenosa di una singola dose di claritromicina.

Dose Claritromicina (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (h·µg/ml)
75	1,23	0,5	2,1	2,29
125	1,87	0,5	2,3	3,61
250	4,75	0,5	2,6	11,44

Si è osservato che il picco di concentrazione media allo steady state di claritromicina (C<sub>max</sub>) è aumentato rispettivamente da 2,1 µg/ml con dosi da 125 mg a 3,2 e 5,5 µg/ml con dosi di 250 e 500 mg. L'emivita terminale media apparente è aumentata gradualmente da 2,8 ore dopo infusione di dose da 125 mg per un periodo di 30 minuti a 6,3 ore dopo infusione di dose da 500 mg per un periodo di 60 minuti.

Dose Claritromicina (mg)	Durata dell'infusione (min)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
125	30	2,1	2,8
250	30	3,2	3,4
500	60	5,5	6,3

### Distribuzione

Il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente del 72% alle concentrazioni di 0,45- 4,5 µg/ml. Una diminuzione nel legame si è verificata solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici. La claritromicina raggiunge concentrazioni in alcuni tessuti che risultano parecchie volte più elevate del livello in circolo della sostanza attiva. Elevati livelli sono stati trovati sia nelle tonsille che nel tessuto polmonare. La claritromicina penetra anche la mucosa gastrica. A livelli terapeutici la claritromicina è legata alle proteine del plasma per circa il 70%.

### Biotrasformazione

La claritromicina viene rapidamente e largamente metabolizzata a livello epatico dal sistema enzimatico del citocromo P-450. Il metabolita microbiologicamente attivo 14 + idrossiclaritromicina è formato dal metabolismo di primo passaggio come indicato dalla minore biodisponibilità del metabolita dopo somministrazione endovenosa.

### Eliminazione

Alla misurazione della claritromicina marcata radioattivamente, il 70-80% della radioattività è stata rilevata nelle feci. Circa il 20-30% della dose di claritromicina viene escreta nelle urine nella forma immodificata.

#### Linearità/non linearità

La farmacocinetica della claritromicina e del metabolita 14-idrossi non sono lineari; lo steady state viene raggiunto dal 3° giorno della somministrazione endovenosa.

#### Anziani

È stato inoltre condotto uno studio per valutare e confrontare i profili di sicurezza e di farmacocinetica di dosi orali multiple da 500 mg di claritromicina in soggetti sani anziani maschi e femmine con quelle in soggetti sani giovani adulti maschi. Nel gruppo degli anziani, i livelli plasmatici circolanti erano più alti e l'eliminazione più lenta rispetto al gruppo più giovane sia per il medicinale principale che per il metabolita 14-OH. Tuttavia, non vi era alcuna differenza tra i due gruppi quando la clearance renale era correlata alla clearance della creatinina. Da tali risultati è stato concluso che qualsiasi effetto sulla gestione di claritromicina è correlato alla funzione renale e non all'età stessa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità acuta nel topo e nel ratto, la dose letale mediana era maggiore della dose massima possibile per la somministrazione (5g/kg).

In studi a dose ripetuta, la tossicità di claritromicina era correlata alla dose e alla durata del trattamento. L'organo bersaglio principale era il fegato in tutte le specie, con lesioni epatiche osservate dopo 14 giorni nei cani e nelle scimmie. I livelli di esposizione sistemica associati a questa tossicità non sono noti, ma dosaggi tossici in mg/kg erano superiori alla dose raccomandata per il trattamento del paziente.

Non è stato dimostrato alcun potenziale mutageno di claritromicina in una serie di test in vitro e in vivo.

Studi sulla fertilità e sulla riproduzione nei ratti non hanno evidenziato effetti avversi. Studi di teratogenicità nei ratti (Wistar (p.o.) e Sprague-Dawley (p.o. e i.v.)), conigli bianchi della Nuova Zelanda e scimmie *Cynomolgus* non sono riuscite a dimostrare alcuna teratogenicità della claritromicina. Tuttavia, un ulteriore studio simile in ratti Sprague-Dawley ha indicato una bassa incidenza (6%) di anomalie cardiovascolari che è sembrata essere dovuta a espressione spontanea di modifiche genetiche. Due studi sui topi hanno rivelato un'incidenza variabile (3-30%) di palatoschisi e perdita embrionale evidenziata nelle scimmie, ma solo a livelli chiaramente tossici per le madri.

Nessun'altra evidenza tossicologica è stata considerata essere di rilevanza ai livelli di dosaggio raccomandati per il trattamento riportato nel paziente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido lattobionico

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.



### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

#### Soluzione ricostituita:

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 5-25°C quando ricostituita in acqua per preparazioni iniettabili, e per 48 ore a 5°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e diluizione del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 20 ml in vetro trasparente di tipo I con tappo di gomma bromobutilica di colore grigio e capsula flip-off in alluminio di colore verde.

Confezione: 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Ricostituire ogni flaconcino con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. La ricostituzione del medicinale può richiedere fino a 3 minuti.

La soluzione ricostituita può essere diluita in 250 ml dei seguenti diluenti:

- Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione.
- Soluzione di destrosio 5 mg/ml (5%).
- Destrosio 0,05 mg/ml (5%) in una soluzione per infusione di cloruro di sodio (0,003 mg/ml (0,3%) o 0,0045 mg/ml (0,45%)).
- Destrosio 0,05 mg/ml (5%) in una soluzione di Ringer.
- Destrosio 0,05 mg/ml (5%) in una soluzione di Ringer lattato.

Dopo ricostituzione/diluizione le soluzioni devono essere controllate visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo le soluzioni trasparenti praticamente libere da particelle.

La soluzione per infusione pronta all'uso deve essere somministrata in una delle vene prossimali più larghe come infusione endovenosa di 60 minuti, usando una concentrazione della soluzione di circa 2 mg/ml. Il medicinale non deve essere somministrato come bolo o come iniezione intramuscolare.

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Altan Pharma Ltd.  
The Lennox Building

50 South Richmond Street  
Dublin 2  
D02 FK02, Ireland

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

AIC n. 045203015 - "500 Mg Polvere Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2021