RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MACLADIN 250 mg Compresse rivestite

MACLADIN 500 mg Compresse rivestite

MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale

MACLADIN 500 mg Granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA *MACLADIN 250 mg Compresse rivestite* Ogni compressa rivestita contiene: principio attivo: claritromicina 250 mg. *MACLADIN 500 mg Compresse rivestite* Ogni compressa rivestita contiene: principio attivo: claritromicina 500 mg. *MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale* Ogni bustina contiene: principio attivo: claritromicina 250 mg; eccipienti con effetti noti: saccarosio (1591 mg) olio di ricino 32,1 mg per bustina. *MACLADIN 500 mg Granulato per sospensione orale* Ogni bustina contiene: principio attivo: claritromicina 500 mg; eccipienti con effetti noti: saccarosio (3182 mg) olio di ricino 64,2 mg per bustina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite. Granulato per sospensione orale. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1. Indicazioni terapeutiche** Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. MACLADIN è indicato negli adulti e in bambini di età superiore ai 12 anni. Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina. Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette. Inoltre per *MACLADIN 250 mg Compresse rivestite* e per *MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale*: Infezioni odontostomatologiche acute e croniche sostenute da germi sensibili. Inoltre, per *MACLADIN 500 mg Compresse rivestite*, per *MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale* e per *MACLADIN 500 mg Granulato per sospensione orale*: Infezioni micobatteriche, localizzate o diffuse, sostenute da *Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare*. Infezioni localizzate dovute a *Mycobacterium chelonae, fortuitum o kansasii*. La claritromicina, in presenza di riduzione dell'acidità gastrica, è indicata nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, producendo un conseguente decremento della ricorrenza dell'ulcera peptica. **4.2. Posologia e modo di somministrazione** *Posologia* La dose raccomandata di claritromicina nell'adulto e nei bambini oltre i 12 anni di età è di 1 compressa o di 1 bustina da 250 mg ogni 12 ore. Nei casi di infezioni gravi il dosaggio può essere aumentato fino a 500 mg ogni 12 ore. La durata usuale del trattamento è 5 – 14 giorni, ad esclusione del trattamento per la polmonite acquisita in comunità e la sinusite che richiedono 6 – 14 giorni. *Pazienti con compromissione renale* Nei pazienti con insufficienza renale in cui la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere ridotto della metà, ad esempio 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno in caso di infezioni gravi. In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni. Nei pazienti adulti con infezioni da micobatteri, la dose raccomandata è 500 mg due volte al giorno. Si raccomanda, nel trattamento di infezioni diffuse da Mycobacterium Avium Complex in pazienti affetti da AIDS, di proseguire il trattamento fino all'ottenimento di risultati clinici o microbiologici e comunque a discrezione del medico curante. La claritromicina deve essere usata in combinazione con altri farmaci antimicobatterici. Nelle infezioni odontostomatologiche, la dose raccomandata è di 250 mg ogni 12 ore per una durata di 5 giorni. Schema posologico nell'eradicazione dell'Helicobacter pylori: *Tripla terapia* Claritromicina 500 mg due volte al giorno in associazione con omeprazolo 20 mg al giorno ed amoxicillina 1000 mg due volte al giorno per un periodo compreso tra 7 e 10 giorni. Claritromicina 500 mg due volte al giorno in associazione con lansoprazolo 30 mg due volte al giorno ed amoxicillina 1000 mg due volte al giorno per 10 giorni *Doppia terapia* Claritromicina 500 mg tre volte al giorno in associazione con omeprazolo 40 mg al giorno per 14 giorni, seguiti da omeprazolo 20 mg o 40 mg al giorno per ulteriori 14 giorni. Claritromicina 500 mg tre volte al giorno in associazione con lansoprazolo 60 mg al giorno per 14 giorni. Una ulteriore soppressione della secrezione acida può essere richiesta per la riduzione dell'ulcera. Claritromicina è stata usata inoltre anche nei seguenti schemi terapeutici: claritromicina + tinidazolo e omeprazolo o lansoprazolo; claritromicina + metronidazolo e omeprazolo o lansoprazolo; claritromicina + tetraciclina, bismuto subsalicilato e ranitidina; claritromicina + amoxicillina e lansoprazolo; claritromicina + ranitidina bismuto citrato. *Popolazione pediatrica* Nei bambini oltre i 12 anni di età: come per gli adulti. Nei bambini con meno di 12 anni di età, l'uso di MACLADIN compresse rivestite, MACLADIN 250 mg e 500 mg granulato per sospensione orale non è raccomandato. In tali pazienti usare MACLADIN 125 mg/5 ml granulato per sospensione orale o MACLADIN 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale. *Modo di somministrazione* Uso orale. *Preparazione della sospensione orale in bustine*: per preparare la sospensione in bustine, al momento della somministrazione versare il contenuto della bustina in un bicchiere d'acqua. Agitare fino ad ottenere una sospensione omogenea. **4.3. Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimozide 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). Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina. Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5). Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale. Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** L'utilizzo di una qualsiasi terapia antibiotica, come con claritromicina, per trattare le infezioni da H. pylori può provocare l'insorgenza di batteri resistenti. La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Come con altri antibiotici l'uso prolungato di claritromicina può provocare l'insorgenza di sovrainfezioni da batteri resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie. È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8) inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti. Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da Clostridium difficile (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del C. difficile. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da Clostridium difficile). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici. Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta, nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo e negli anziani (oltre 65 anni). *Colchicina* Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici. È quindi consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento. *Prolungamento dell'intervallo QT*: Durante il trattamento con i macrolidi, inclusa la claritromicina, sono stati osservati prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che possono determinare un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, visto che le seguenti situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti: pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante; pazienti con disturbi degli elettroliti quali ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3); pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5); la somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3); la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa (vedere paragrafo 4.3). *Polmonite* In previsione dell'emergente resistenza dello Streptococcus pneumoniae ai macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati. *Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata* Queste infezioni sono molto spesso provocate da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come clindamicina. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da Corynebacterium minutissimum, acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina. Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica e sindrome DRESS, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo. MACLADIN deve essere utilizzato con cautela quando somministrato contemporaneamente a medicinali in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina. *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. 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 valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5). *Ipoglicemizzanti orali/insulina* L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5). *Anticoagulanti orali* C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali. *Eccipienti con effetti noti*. *MACLADIN Granulato per sospensione orale* contiene: saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale; MACLADIN Granulato per sospensione orale contiene, inoltre, olio di ricino,

che può causare disturbi gastrici e diarrea. **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica. *Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina*
Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3). In letteratura 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 associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi. *Alcaloidi dell'ergot*
Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo ed ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. È controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.3). *Midazolam orale*
Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)*
È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a 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 prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Effetti di altri medicinali sulla claritromicina I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggiore rischio di uveite. È stato accertato o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino le concentrazioni di claritromicina circolante; può essere necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o può essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative. *Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina*
I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 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 ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il Mycobacterium Avium Complex (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina. *Fluconazolo*
La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina. *Ritonavir*
Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali CL_{CR} <30 mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir. Simili aggiustamenti posologici devono essere considerati per quei pazienti con funzionalità renale ridotta ai quali viene somministrato ritonavir come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere oltre, il paragrafo Interazioni Farmacologiche Bidirezionali). Effetti della claritromicina su altri medicinali *Interazioni basate sul CYP3A*
La somministrazione concomitante di claritromicina la quale, come è noto, inibisce il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che possono potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza. La claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono: alprazolam, anticoagulanti orali (es. warfarin,), antipsicotici atipici (es. quetiapina), astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questa lista non è completa. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato. *Antiaritmici*
Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci in concomitanza a claritromicina è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di chinidina e disopiramide durante l'impiego in terapia di claritromicina. Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito della concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Pertanto devono essere controllati i livelli di glucosio nel sangue durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. *Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina*
Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio. *Omeprazolo*
Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 milligrammi ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 milligrammi al giorno). Le concentrazioni plasmatiche basali di omeprazolo sono risultate aumentate (la C_{max}, l'AUC_{0-24}, ed il $T_{1/2}$ sono aumentati rispettivamente del 30%, dell'89% e del 34%) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina.
Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina. *Sildenafil, tadalafil e vardenafil*
Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A può essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina. *Teofillina, carbamazepina*
Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Può essere necessaria una riduzione della dose. *Tolterodina*
La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come può essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato. *Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)*
Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina. Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò può determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale. Altre interazioni farmacologiche
Colchicina
La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, 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 alla colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Digossina*
Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina sia in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina. *Zidovudina*
La concomitante somministrazione di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti

pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa. *Fenitoina e valproato* Vi sono stati report spontanei o pubblicati di interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci non considerati essere metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati concomitantemente alla claritromicina. Sono stati riportati casi di aumentati livelli sierici. Interazioni Farmacologiche Bidirezionali *Atazanavir* La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non è necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), 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'idonea formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi. *Bloccanti 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 quelle dei bloccanti del canale del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente. *Itraconazolo* La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina 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 somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} di saquinavir che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento 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. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir può avere sulla claritromicina. **4.6. Gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie non può essere esclusa la possibilità di effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale. Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio. *Allattamento* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento. La claritromicina è escreta nel latte materno. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono disponibili dati dell'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Il rischio di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi veicoli o utilizzi macchinari. **4.8. Effetti indesiderati** *a. Riassunto del profilo di sicurezza*

Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8). Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni da micobatteri pre-esistenti. *b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione e compresse a rilascio modificato. Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere definita.

Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Non nota ***
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida, infezione[1], infezione della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia[2], piastrinosi[1], eosinofilia[2]	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, nervosismo[1]	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Capogiri, sonnolenza[4], tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnitus	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		Palpitazioni	Torsione di punta[5], tachicardia ventricolare[5], fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari			Emorragia[6]
Patologie gastrointestinali	Diarrea[7], vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Gastrite, stomatite, glossite, distensione dell'addome[2], costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari		Colestasi[2], epatite[2]	Insufficienza epatica[7], ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi	Prurito, orticaria, esantema maculopapulare[1]	Sindrome di Stevens- Johnson[3], necrolisi tossica epidermica[3], eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari[1]	Rabdomiolisi**[9], miopatia
Patologie renali e urinarie			Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere[2], piressia[1], astenia, dolore toracico[2], brividi[2], affaticamento[2]	
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica anormali	Fosfatasi alcalina ematica aumentata[2], lattico-deidrogenasi ematica aumentata[2], prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico[5], alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata, gamma-glutamiltrasferasi aumentata[2].	Aumento del rapporto internazionale normalizzato[6], tempo di protrombina prolungato[6].

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una

popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina **In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo.

[1] Reazione avversa riportata solo per la formulazione granulato per sospensione orale

[2] Reazione avversa riportata solo per la formulazione compresse a rilascio immediato

[3,5,7,8] Vedere paragrafo a) [4,6,9] Vedere paragrafo c) *c. Descrizione di reazioni avverse selezionate* In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5). *d. Popolazioni pediatriche* Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica. Ci si aspetta che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano equiparabili a quelle che si verificano negli adulti. *e. Pazienti immunocompromessi* In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con alte dosi di claritromicina per lunghi periodi è stato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente. Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori di Glutammico-Ossalacetico Transaminasi Sierica (SGOT) e Glutammico-Piruvico Transaminasi Sierica (SGPT). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg. In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori anormali estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei valori anormali è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette* La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9. Sovradosaggio** In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1. Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi Codice ATC: J01FA09 La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH_3O. La claritromicina ha mostrato possedere in vitro uno spettro antibatterico attivo contro i più noti e clinicamente importanti batteri sia Gram positivi che Gram negativi, includendo aerobi ed anaerobi.

Lo spettro antibatterico in vitro della claritromicina è risultato il seguente: *Streptococco agalactiae, Streptococco pyogenes, Streptococco viridans, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrheae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Campilobacter jejuni, Chlamidia trachomatis, Branhamella catharralis, Bordetella pertussis, Staphilococco aureus, Propionibacterium acnes, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum e Mycobacterium kansasii*. La sua azione si svolge mediante legame con la subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica. **BREAKPOINTS** Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microrganismo	**Sensibile (≤)**	**Resistente (>)**
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp.*	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

La claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione dell'H. pylori: concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 0,25 µg/ml che è stata stabilita come breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (C.I.S.I). **5.2. Proprietà farmacocinetiche** Studi sul cane hanno dimostrato che dopo somministrazione endovenosa o orale di 10 mg/kg si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1 mg/ml ad 1, 4 e 12 ore rispettivamente. Entro 5 giorni dalla somministrazione orale o endovenosa di claritromicina marcata (^{14}C), circa il 35-36% della dose di ^{14}C veniva ritrovata tal quale nelle urine e circa il 52% nelle feci. La claritromicina viene metabolizzata a livello epatico ed il metabolita più importante è la 14-idrossi-N-demetil claritromicina che raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di 0.5 mcg/ml e 1.2 mcg/ml dopo 2-4 ore dalla somministrazione rispettivamente di 250 e 1200 mg. Solo dopo assunzione orale di 1200 mg sono stati identificati nel plasma anche bassi livelli di descladinosil-claritromicina; il processo metabolico tende alla saturazione ad alte dosi. Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato picchi di concentrazione plasmatica pari a 2,08 mcg/ml dopo somministrazione orale di 250 mg di claritromicina.

A seguito della somministrazione endovenosa di 500 mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 ± 0.98 mcg/ml. L'emivita del composto è pari a 6.3 ore. Vengono identificati i medesimi metaboliti che si formano a seguito della somministrazione orale, ma in concentrazioni inferiori, presumibilmente in rapporto all'assenza di un metabolismo epatico di primo passaggio. In vitro Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici. In vivo In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo. Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20. Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 0,48 mcg/ml. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000mg/die, i valori delle concentrazioni allo steady-state sono stati rispettivamente di 2,4 mcg/ml e 0,67 mcg/ml. La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina. L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore. A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga. La claritromicina viene escreta per via urinaria (40% ca.) e per via fecale (ca il 30%). **5.3. Dati preclinici di sicurezza** La DL50 in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, né sui ratti (150 mg/kg/die), né sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani. Le prove di mutagenesi hanno dimostrato che il farmaco non presenta effetti mutageni né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti *MACLADIN 250 mg compresse rivestite* Croscarmellosio sodico, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, E-104, gel di silice, povidone, acido stearico, magnesio stearato, talco, ipromellosa, glicole propilenico, sorbitan monoleato, vanillina, E-171, idrossipropil-cellulosa, acido sorbico. *MACLADIN 500 mg compresse rivestite* Croscarmellosio sodico, cellulosa microcristallina, gel di silice, povidone, acido stearico, magnesio stearato, talco; soluzione ricoprente: ipromellosa, idrossipropilcellulosa, glicole propilenico, sorbitan monoleato, E-171, acido sorbico, vanillina, E-104. *MACLADIN 250 mg granulato per sospensione orale* e *MACLADIN 500 mg granulato per sospensione orale* Carbopol 974P, povidone K90, idrossipropil-metilcellulosa ftalato, **olio di ricino**, biossido di silicio, maltodestrina, **saccarosio**, titanio diossido, amido modificato, aroma arancio, ammonio glicirizzinato, acesulfame K. **6.2. Incompatibilità** Non risultano allo stato attuale specifiche incompatibilità con i farmaci noti. **6.3. Periodo di validità** 3 anni **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione** *MACLADIN 500 mg granulato per sospensione orale*: Conservare a temperatura non superiore a 25°C. *MACLADIN 250 mg compresse rivestite, MACLADIN 500 mg compresse rivestite, e MACLADIN 250 mg granulato per sospensione orale*: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore** *MACLADIN 250 mg compresse rivestite*: scatola di cartone contenente blister opaco da 12 alveoli. *MACLADIN 500 mg compresse rivestite*: scatola di cartone contenente blister opaco da 14 alveoli. *MACLADIN 250 mg granulato per sospensione orale*: scatola di cartone contenente 14 bustine da 250 mg *MACLADIN 500 mg granulato per sospensione orale*: scatola di cartone contenente 14 bustine da 500 mg **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento** 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
Laboratori Guidotti S.p.A.- Via Livornese, 897 - PISA – La Vettola
Su licenza BGP Products S.r.l. *Concessionario per la vendita*: F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci, 37 - Firenze

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
MACLADIN 250 mg Compresse rivestite - Blister 12 compresse AIC 027530056;
MACLADIN 500 mg Compresse rivestite - Blister 14 compresse AIC 027530118;
MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale - 14 Bustine AIC 027530094;
MACLADIN 500 mg Granulato per sospensione orale - 14 Bustine AIC 027530106

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE *MACLADIN 250 mg Compresse rivestite* Data della prima autorizzazione: 19/02/1997 Data del rinnovo più recente: 01/06/2010 *MACLADIN 500 mg Compresse rivestite* Data della prima autorizzazione: 06/03/1999 Data del rinnovo più recente: 01/06/2010 *MACLADIN 250 mg Granulato per sospensione orale* Data della prima autorizzazione: 17/03/1999 Data del rinnovo più recente: 01/06/2010 *MACLADIN 500 mg Granulato per sospensione orale* Data della prima autorizzazione: 17/03/1999 Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Determinazione AIFA di Settembre 2016

Fascia A; Prezzo PNF 2017:
MACLADIN 12 cpr rivestite 250mg:€5,66;
MACLADIN 14 cpr rivestite 500mg: €10,35;
MACLADIN 14 bust. 250mg granulato per sosp. orale: €17,55;
(Tutti i prezzi sono comprensivi delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006).

Medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale

MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA *MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale*: 100 ml di sospensione ricostituita contengono: principio attivo: claritromicina 2,50 g; eccipienti con effetti noti: saccarosio (550 mg/ml) olio di ricino (3,2 mg/ml). *MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale:* 100 ml di sospensione ricostituita contengono: principio attivo: claritromicina 5,00 g; eccipienti con effetti noti: saccarosio (455 mg/ml) olio di ricino (6,4 mg/ml). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Granulato per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1. Indicazioni terapeutiche Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. MACLADIN è indicato nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina. Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette. Otite Media Acuta (OMA). **4.2. Posologia e modo di somministrazione** *Posologia* Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica (granulato per sospensione orale). Il dosaggio giornaliero raccomandato nei bambini è di 7,5 mg/kg da somministrare due volte al giorno per le infezioni non micobatteriche. La durata usuale del trattamento è 5 – 10 giorni a seconda degli agenti patogeni coinvolti e della gravità dell'infezione. La sospensione può essere assunta in concomitanza con i pasti e a digiuno e può essere ingerita con il latte.

Schema posologico MACLADIN 125 mg/5 ml granulato per sospensione orale
Utilizzo del cucchiaino

Peso Bambini (Kg)	2 volte al dì
5-10	½ cucchiaino (2,5 ml)
11-20	1 cucchiaino (5 ml)

Utilizzo della siringa-dosatrice per singola somministrazione
(Aspirare la sospensione fino alla corrispondente tacca dei Kg)

Peso Bambini (Kg)	mg due volte al dì
2	15
4	30
6	45
8	60
10	75
12	90
14	105
16	120
18	135
20	150
22	165
24	180

Schema posologico MACLADIN 250 mg/5 ml granulato per sospensione orale
Utilizzo del cucchiaino

Peso Bambini (Kg)	2 volte al dì
11-20	½ cucchiaino (2,5 ml)
21-30	¾ cucchiaino (3,75 ml)
31-40	1 cucchiaino (5 ml)

Utilizzo della siringa-dosatrice per singola somministrazion
(Aspirare la sospensione fino alla corrispondente tacca dei Kg)

Peso Bambini (Kg)	mg due volte al dì
4	30
8	60
12	90
16	120
20	150
24	180
28	210
32	240
36	270
40	300
44	330
48	360

Pazienti con compromissione renale Nei pazienti con insufficienza renale in cui la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il dosaggio deve essere ridotto della metà ad esempio 250 mg una volta al giorno o 250 mg due volte al giorno in caso di infezioni gravi. In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni. *Modo di somministrazione* Uso orale. *Preparazione della sospensione orale in flacone* Per preparare la sospensione di MACLADIN: Aggiungere al granulato contenuto nel flacone acqua fino alla linea rossa sul flacone. Agitare bene. Aggiungere ancora acqua fino a riportarla alla linea. La sospensione così preparata ha una concentrazione pari al 5% per *MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale* ed al 2,5% per *MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale* e può essere conservata a temperatura ambiente (15°C – 30°C) per 14 giorni. Agitare bene prima di ogni utilizzo. *Utilizzo della siringa-dosatrice* Svitare il tappo presente sul flacone. Inserire la siringa sul collo del flacone mediante l'apposito adattatore. Aspirare la dose desiderata indicata sulla scala del dosatore e, dopo aver estratto solo la siringa, effettuare la somministrazione. Quindi, lasciando l'adattatore inserito, riavvitare il tappo sul collo del flacone. La dose va selezionata usando la scala riportata sulla siringa, fino al corrispondente peso corporeo del bambino. **4.3. Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimozide 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). Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina. Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5). Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale. Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Come con altri antibiotici l'uso prolungato di claritromicina può provocare l'insorgenza di sovrainfezioni da batteri resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie. È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8) inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti. Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da Clostridium difficile (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del C. *difficile*. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da Clostridium difficile). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici. Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta, nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo. *Colchicina* Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici. È quindi consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento. *Prolungamento dell'intervallo QT:*
Durante il trattamento con i macrolidi, inclusa la claritromicina, sono stati osservati prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che possono determinare un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, visto che le seguenti situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti: pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante;
pazienti con disturbi degli elettroliti quali ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3); pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5); la somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3); la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa (vedere paragrafo 4.3). *Polmonite* In previsione dell'emergente resistenza dello Streptococcus pneumoniae ai

macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati. *Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata* Queste infezioni sono molto spesso provocate da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come clindamicina. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da Corynebacterium minutissimum, acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina. Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica e sindrome DRESS, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo. MACLADIN deve essere utilizzato con cautela quando somministrato contemporaneamente a medicinali in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina. *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. 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 valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5). *Ipoglicemizzanti orali/insulina* L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5). *Anticoagulanti orali* C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali. *Eccipienti con effetti noti* MACLADIN Granulato per sospensione orale contiene: saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale; MACLADIN Granulato per sospensione orale contiene inoltre olio di ricino, che può causare disturbi gastrici e diarrea. **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica. *Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina* Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3). In letteratura 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 associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi. *Midazolam orale* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). *Alcaloidi dell'ergot* Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo ed ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. È controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.3). *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a 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 prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Effetti di altri medicinali sulla claritromicina I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggiore rischio di uveite. È stato accertato o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino le concentrazioni di claritromicina circolante; può essere necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o può essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative. *Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina* I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 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 ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il Mycobacterium Avium Complex (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina. *Fluconazolo* La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina. *Ritonavir* Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali CL_{CR} <30 mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir. Simili aggiustamenti posologici devono essere considerati per quei pazienti con funzionalità renale ridotta ai quali viene somministrato ritonavir come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere oltre, il paragrafo Interazioni Farmacologiche Bidirezionali). Effetti della claritromicina su altri medicinali *Interazioni basate sul CYP3A* La somministrazione concomitante di claritromicina la quale, come è noto, inibisce il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che possono potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza. La claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono: alprazolam, anticoagulanti orali (es. warfarin), antipsicotici atipici (es. quetiapina), astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questa lista non è completa. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato. *Antiaritmici* Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci in concomitanza a claritromicina è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di chinidina e disopiramide durante l'impiego in terapia di claritromicina. Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito della concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Pertanto devono essere controllati i livelli di glucosio nel sangue durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. *Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina* Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio. *Omeprazolo* Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 milligrammi ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 milligrammi al giorno). Le concentrazioni plasmatiche basali di omeprazolo sono risultate aumentate (la C_{max}, l'AUC_{0-24}, ed il $T_{1/2}$ sono aumentati rispettivamente del 30%, dell'89% e del 34%) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina. *Sildenafil, tadalafil e vardenafil* Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A può essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina. *Teofillina, carbamazepina* Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Può essere necessaria una riduzione della dose. *Tolterodina* La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come può essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato. *Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa. Nel caso in cui sia

necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina. Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò può determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale. Altre interazioni farmacologiche *Colchicina* La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, 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 alla colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Digossina* Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina sia in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina. *Zidovudina* La concomitante somministrazione di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa. *Fenitoina e valproato* Vi sono stati report spontanei o pubblicati di interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci non considerati essere metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati concomitantemente alla claritromicina. Sono stati riportati casi di aumentati livelli sierici. Interazioni Farmacologiche Bidirezionali *Atazanavir* La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non è necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), 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'idonea formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi. *Bloccanti 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 quelle dei bloccanti del canale del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente. *Itraconazolo* La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina 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 somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} di saquinavir che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento 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. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir può avere sulla claritromicina. **4.6. Gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie non può essere esclusa la possibilità di effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale. Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio. *Allattamento* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento. La claritromicina è escreta nel latte materno. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente. **4.8. Effetti indesiderati** *a. Riassunto del profilo di sicurezza* Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8). Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni da micobatteri pre-esistenti. *b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione e compresse a rilascio modificato. Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere definita.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota*
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida, infezione, infezione della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, piastrinosi	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia, nervosismo	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Capogiro, sonnolenza[2], tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnitus	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		Palpitazioni	Torsione di punta[3], tachicardia ventricolare[3], fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari			Emorragia[4]
Patologie gastrointestinali	Diarrea[5], vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Gastrite, stomatite, glossite, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica[6], ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi	Prurito, orticaria, esantema maculopapulare	Sindrome di Stevens-Johnson[1], necrolisi tossica epidermica[1], eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Rabdomiolisi**[7], miopatia

Patologie renali e urinarie			Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, astenia	
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica anormali	Prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico[3], alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata	Aumento del rapporto internazionale normalizzato[4], tempo di protrombina prolungato[4]

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina **In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo. [1,3,5,6] Vedere paragrafo a) [2,4,7] Vedere paragrafo c) *c. Descrizione di reazioni avverse selezionate* In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5). *d. Popolazioni pediatriche* Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica. Ci si aspetta che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano equiparabili a quelle che si verificano negli adulti. *e. Pazienti immunocompromessi* In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con alte dosi di claritromicina per lunghi periodi è stato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente. Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori di Glutammico-Ossalacetico Transaminasi Sierica (SGOT) e Glutammico-Piruvico Transaminasi Sierica (SGPT). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg. In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori anormali estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei valori anormali è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette* La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9. Sovradosaggio** In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1. Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi Codice ATC: J01FA09 La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH_3O. La claritromicina ha mostrato possedere in vitro uno spettro antibatterico attivo contro i più noti e clinicamente importanti batteri sia Gram positivi che Gram negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Lo spettro antibatterico in vitro della claritromicina è risultato il seguente: *Streptococco agalactiae, Streptococco pyogenes, Streptococco viridans, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrheae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Campilobacter jejuni, Chlamidia trachomatis, Branhamella catharralis, Bordetella pertussis, Staphilococco aureus, Propionibacterium acnes, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum e Mycobacterium kansasii*. La sua azione si svolge mediante legame con la subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica. **BREAKPOINTS**
Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microrganismo	**Sensibile (≤)**	**Resistente (>)**
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp.*	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

La claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione dell'H. pylori: concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 0,25 µg/ml che è stata stabilita come breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (C.I.S.I). **5.2. Proprietà farmacocinetiche** Studi sul cane hanno dimostrato che dopo somministrazione endovenosa o orale di 10 mg/kg si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1 mg/ml ad 1, 4 e 12 ore rispettivamente. Entro 5 giorni dalla somministrazione orale o endovenosa di claritromicina marcata (^{14}C), circa il 35-36% della dose di ^{14}C veniva ritrovata tal quale nelle urine e circa il 52% nelle feci. La claritromicina viene metabolizzata a livello epatico ed il metabolita più importante è la 14-idrossi-N-demetil claritromicina che raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di 0.5 mcg/ml e 1.2 mcg/ml dopo 2-4 ore dalla somministrazione rispettivamente di 250 e 1200 mg. Solo dopo assunzione orale di 1200 mg sono stati identificati nel plasma anche bassi livelli di descladinosil-claritromicina; il processo metabolico tende alla saturazione ad alte dosi. Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato picchi di concentrazione plasmatica pari a 2,08 mcg/ml dopo somministrazione orale di 250 mg di claritromicina. A seguito della somministrazione endovenosa di 500 mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 ± 0.98 mcg/ml. L'emivita del composto è pari a 6.3 ore. Vengono identificati i medesimi metaboliti che si formano a seguito della somministrazione orale, ma in concentrazioni inferiori, presumibilmente in rapporto all'assenza di un metabolismo epatico di primo passaggio. In vitro Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici. In vivo In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo. Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20. Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 0,48 mcg/ml. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000mg/die, i valori delle concentrazioni allo steady-state sono stati rispettivamente di 2,4 mcg/ml e 0,67 mcg/ml. La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina. L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore. A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga. La claritromicina viene escreta per via urinaria (40% ca.) e per via fecale (ca il 30%). **5.3. Dati preclinici di sicurezza** La DL50 in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, né sui ratti (150 mg/kg/die), né sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani. Le prove di mutagenesi hanno dimostrato che il farmaco non presenta effetti mutageni né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg.
6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1. Elenco degli eccipienti Carbopol 974, povidone, ipromellosa ftalato, **olio di ricino**, gel di silice, **saccarosio**, gomma xantan, aroma frutti misti, potassio sorbato, acido citrico, titanio diossido, maltodestrine, acqua. **6.2. Incompatibilità** Non risultano allo stato attuale specifiche incompatibilità con i farmaci noti. **6.3. Periodo di validità** 2 anni **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Una volta ricostituito il medicinale deve essere utilizzato entro 14 giorni. **6.5. Natura e contenuto del contenitore** Flacone in plastica da 100 ml con dosatore. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento** 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
Laboratori Guidotti S.p.A.- Via Livornese, 897 - PISA – La Vettola
Su licenza BGP Products S.r.l. *Concessionario per la vendita*: F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci, 37 - Firenze
8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale: Flacone da 100 ml AIC 027530068 *MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale*: Flacone da 100 ml AIC 027530120
9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE *MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale*
Data della prima autorizzazione: 19/02/1997 Data del rinnovo più recente: 01/06/2010
MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale Data della prima autorizzazione: 17/08/1999 Data del rinnovo più recente: 31/05/2010
10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Determinazione AIFA di Settembre 2016

Fascia A; Prezzo PNF 2017:
MACLADIN 100ml Granulato per sosp. orale 2,5%: €8,92;
MACLADIN 100ml Granulato per sosp. orale 5%: €15,88;
(Tutti i prezzi sono comprensivi delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006).

Medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MACLADIN RM 500 mg Compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene: principio attivo: claritromicina 500 mg; eccipienti con effetti noti: lattosio (115 mg per compressa). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche. Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.MACLADIN è indicato negli adulti e in bambini di età superiore ai 12 anni. Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina. Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette. **4.2. Posologia e modo di somministrazione** *Posologia* La dose consigliata negli adulti e nei bambini oltre i 12 anni di età è di 1 compressa al giorno da assumersi durante i pasti. Nei casi di infezioni più gravi, il dosaggio può essere aumentato fino a 2 compresse da 500 mg a rilascio modificato al giorno da assumersi in un'unica somministrazione. La durata usuale del trattamento è 5 - 14 giorni, ad esclusione del trattamento per la polmonite acquisita in comunità e la sinusite che richiedono 6 – 14 giorni. *Popolazione pediatrica* Nei bambini con meno di 12 anni di età, l'uso di MACLADIN Compresse a rilascio modificato non è raccomandato. In tali pazienti usare MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale o MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale. *Pazienti con compromissione renale* In pazienti affetti da insufficienza renale con un valore della clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, il dosaggio di claritromicina deve essere dimezzato, ad es. 250 mg una volta al giorno, o 250 mg due volte al giorno nelle infezioni gravi. In questi pazienti il trattamento non deve essere prolungato per più di 14 giorni. Dal momento che la compressa non può essere suddivisa e la dose di 500 mg al giorno non può essere ridotta, la compressa a rilascio modificato non deve essere somministrata a questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.3). *Modo di somministrazione* Uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere. **4.3. Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimozide 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). Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina. Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5). Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale. Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Dal momento che la dose giornaliera pari a 500 mg non può essere ridotta, MACLADIN compresse a rilascio modificato è controindicato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. Per questo gruppo di pazienti possono essere utilizzate tutte le altre forme farmaceutiche. **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).Come con altri antibiotici l'uso prolungato di claritromicina può provocare l'insorgenza di sovrainfezioni da batteri resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie. È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8) inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti. Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da Clostridium difficile (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del C. difficile. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da Clostridium difficile). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici. Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta, nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo e negli anziani (oltre 65 anni). *Colchicina* Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici.È quindi consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento. Prolungamento dell'intervallo QT: Durante il trattamento con i macrolidi, inclusa la claritromicina, sono stati osservati prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che possono determinare un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, visto che le seguenti situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti:
pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante;
pazienti con disturbi degli elettroliti quali ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3); pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5); la somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3); la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa (vedere paragrafo 4.3). *Polmonite* In previsione dell'emergente resistenza dello Streptococcus pneumoniae ai macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati. *Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata*. Queste infezioni sono molto spesso provocate da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come clindamicina. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da Corynebacterium minutissimum, acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina. Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica e sindrome DRESS, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo. MACLADIN deve essere utilizzato con cautela quando somministrato contemporaneamente a medicinali in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina. *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. 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 valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5). *Ipoglicemizzanti orali/insulina* L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5). *Anticoagulanti orali* C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali. *Eccipienti con effetti noti* MACLADIN RM 500 mg compresse a rilascio modificato contiene: lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale; 15,3 mg di sodio per compressa. Se i pazienti che stanno seguendo una dieta iposodica assumono una dose di due compresse a rilascio modificato una volta al giorno, si deve prendere in considerazione la quantità totale di sodio (30,6 mg per dose). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica. *Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina* Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3). In letteratura 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 associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi. *Alcaloidi dell'ergot* Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-

somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo ed ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. È controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.3). *Midazolam orale* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4 e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a 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 prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Effetti di altri medicinali sulla claritromicina I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggiore rischio di uveite. È stato accertato o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino le concentrazioni di claritromicina circolante; può essere necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o può essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative. *Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina* I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 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 ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il Mycobacterium Avium Complex (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina. *Fluconazolo* La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina. *Ritonavir* Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della C_{min} del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali CL_{CR} <30 mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir. Simili aggiustamenti posologici devono essere considerati per quei pazienti con funzionalità renale ridotta ai quali viene somministrato ritonavir come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere oltre, il paragrafo Interazioni Farmacologiche Bidirezionali). Effetti della claritromicina su altri medicinali *Interazioni basate sul CYP3A* La somministrazione concomitante di claritromicina la quale, come è noto, inibisce il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che possono potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza. La claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono: alprazolam, anticoagulanti orali (es. warfarin,), antipsicotici atipici (es. quetiapina), astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questa lista non è completa. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato. *Antiaritmici* Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci in concomitanza a claritromicina è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di chinidina e disopiramide durante l'impiego in terapia di claritromicina. Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito della concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Pertanto devono essere controllati i livelli di glucosio nel sangue durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. *Agenti ipoglicemizzanti orali/ Insulina* Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio. *Omeprazolo* Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 milligrammi ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 milligrammi al giorno). Le concentrazioni plasmatiche basali di omeprazolo sono risultate aumentate (la C_{max}, l'AUC_{0-24}, ed il $T_{1/2}$ sono aumentati rispettivamente del 30%, dell'89% e del 34%) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina.
Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina. *Sildenafil, tadalafil e vardenafil* Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A può essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina. *Teofillina, carbamazepina* Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Può essere necessaria una riduzione della dose. *Tolterodina* La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come può essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato. *Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina. Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò può determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale. Altre interazioni farmacologiche
Colchicina La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, 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 alla colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Digossina* Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina sia in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina. *Zidovudina* La concomitante somministrazione di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere

un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa. *Fenitoina e valproato* Vi sono stati report spontanei o pubblicati di interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci non considerati essere metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati concomitantemente alla claritromicina. Sono stati riportati casi di aumentati livelli sierici. Interazioni Farmacologiche Bidirezionali *Atazanavir* La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non è necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), 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'idonea formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi. *Bloccanti 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 quelle dei bloccanti del canale del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente. *Itraconazolo*
La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina 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 somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} di saquinavir che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento 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. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir può avere sulla claritromicina. **4.6. Gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie non può essere esclusa la possibilità di effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale. Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio. *Allattamento* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento. La claritromicina è escreta nel latte materno. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono disponibili dati dell'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Il rischio di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi veicoli o utilizzi macchinari. **4.8. Effetti indesiderati** a. Riassunto del profilo di sicurezza Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8). Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni da micobatteri pre-esistenti. b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione e compresse a rilascio modificato. Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere definita.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota *
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida, infezione della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Capogiro, sonnolenza[2], tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, udito compromesso, tinnitus	Perdita dell'udito
Patologie cardiache		Palpitazioni	Torsione di punta[3], tachicardia ventricolare[3], fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari			Emorragia[4]
Patologie gastrointestinali	Diarrea[5], vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Gastrite, stomatite, glossite, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica[6], ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, iperidrosi	Prurito, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson[1], necrolisi tossica epidermica[1], eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rabdomiolisi**[7], miopatia
Patologie renali e urinarie			Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	
Esami diagnostici	Prove di funzionalità epatica anormali	Prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico[3], alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato amminotrasferasi aumentata	Aumento del rapporto internazionale normalizzato[4], tempo di protrombina prolungato[4]

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della

frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina **In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo. 1,3,5,6 Vedere paragrafo a) 2,4,7 Vedere paragrafo c) c. Descrizione di reazioni avverse selezionate In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5). Sono stati riportati rari casi di compresse a rilascio modificato di claritromicina nelle feci, la maggior parte dei quali si sono verificati in pazienti con alterazioni anatomiche (incluso ileostomia o colostomia) o disturbi della funzionalità gastrointestinale con tempo di transito gastrointestinale ridotto. In diversi casi, residui di compressa si sono verificati nel contesto della diarrea. Per quei pazienti ai quali si è verificata la presenza di residui di compressa nelle feci e nessun miglioramento nella propria condizione, è raccomandato il passaggio a una diversa formulazione di claritromicina (es. sospensione orale) o ad altro antibiotico. d. Pazienti immunocompromessi In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con alte dosi di claritromicina per lunghi periodi è stato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente. Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori di Glutammico-Ossalacetico Transaminasi Sierica (SGOT) e Glutammico-Piruvico Transaminasi Sierica (SGPT). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg. In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori anormali estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei valori anormali è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9. Sovradosaggio** In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1. Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi Codice ATC: J01FA09 La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH3O. La claritromicina ha mostrato possedere in vitro uno spettro antibatterico attivo contro i più noti e clinicamente importanti batteri sia Gram positivi che Gram negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Lo spettro antibatterico in vitro della claritromicina è risultato il seguente: *Streptococco agalactiae, Streptococco pyogenes, Streptococco viridans, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrheae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Campilobacter jejuni, Chlamidia trachomatis, Branhamella catharralis, Bordetella pertussis, Staphilococco aureus, Propionibacterium acnes, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum e Mycobacterium kansasii*. La sua azione si svolge mediante legame con la subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica. **BREAKPOINTS** Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microrganismo	**Sensibile (≤)**	**Resistente (>)**
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp.*	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

La claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione dell'H. pylori: concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 0,25 µg/ml che è stata stabilita come breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (C.I.S.I). **5.2. Proprietà farmacocinetiche** Studi sul cane hanno dimostrato che dopo somministrazione endovenosa o orale di 10 mg/kg si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1 mg/ml ad 1, 4 e 12 ore rispettivamente. Entro 5 giorni dalla somministrazione orale o endovenosa di claritromicina marcata (^{14}C), circa il 35-36% della dose di ^{14}C veniva ritrovata tal quale nelle urine e circa il 52% nelle feci. La claritromicina viene metabolizzata a livello epatico ed il metabolita più importante è la 14-idrossi-N-demetil claritromicina che raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di 0.5 mcg/ml e 1.2 mcg/ml dopo 2-4 ore dalla somministrazione rispettivamente di 250 e 1200 mg. Solo dopo assunzione orale di 1200 mg sono stati identificati nel plasma anche bassi livelli di descladinosil-claritromicina; il processo metabolico tende alla saturazione ad alte dosi. Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato picchi di concentrazione plasmatica pari a 2,08 mcg/ml dopo somministrazione orale di 250 mg di claritromicina. A seguito della somministrazione endovenosa di 500 mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 ± 0.98 mcg/ml. L'emivita del composto è pari a 6.3 ore. Vengono identificati i medesimi metaboliti che si formano a seguito della somministrazione orale, ma in concentrazioni inferiori, presumibilmente in rapporto all'assenza di un metabolismo epatico di primo passaggio. La farmacocinetica della claritromicina a rilascio modificato, somministrata oralmente, è stata studiata in pazienti adulti e confrontata con la claritromicina 250mg e 500mg compresse a rilascio immediato. Quando sono state somministrate eguali dosi totali quotidiane, l'entità dell'assorbimento è stata equivalente. La biodisponibilità assoluta è circa il 50%. A seguito di dosaggi multipli, è stato riscontrato un leggero accumulo e la metabolizzazione non è cambiata in nessuna specie . Sulla base dei risultati di assorbimento equivalente sono applicabili in vitro e in vivo i seguenti dati della formulazione a rilascio modificato. In vitro Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici. In vivo In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo. Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20. Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 0,48 mcg/ml. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000mg/die, i valori delle concentrazioni allo steady-state sono stati rispettivamente di 2,4 mcg/ml e 0,67 mcg/ml. La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina. L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore. A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga. La claritromicina viene escreta per via urinaria (40% ca.) e per via fecale (ca il 30%). **5.3. Dati preclinici di sicurezza** La DL50 in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, né sui ratti (150 mg/kg/die), né sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani. Le prove di mutagenesi hanno dimostrato che il farmaco non presenta effetti mutageni né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Acido citrico anidro, sodio alginato, sodio e calcio alginato, **lattosio**, povidone K30, talco, acido stearico, magnesio stearato, ipromellosa 6cps, macrogol 400, macrogol 8000, titanio diossido (E-171), acido sorbico, giallo di chinolina (E-104). **6.2. Incompatibilità** Non risultano allo stato attuale specifiche incompatibilità con i farmaci noti. **6.3. Periodo di validità** 3 anni **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore** Scatola di cartone contenente blister da 7 alveoli. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento** 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 Laboratori Guidotti S.p.A.- Via Livornese, 897 - PISA – La Vettola
Su licenza BGP Products S.r.l. Concessionario per la vendita: F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci, 37 - Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 027530144

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 30/05/2001 Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Determinazione AIFA di Settembre 2016

Fascia A; Prezzo PNF 2017:
MACLADIN RM 500mg 7 Cpr. a rilascio modificato: €7,98.
(Tutti i prezzi sono comprensivi delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006).

Medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MACLADIN 500 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni flaconcino di polvere sterile per soluzione per infusione contiene: principio attivo: claritromicina 500 mg; eccipiente con effetti noti: sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Polvere e solvente per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1. Indicazioni terapeutiche Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. MACLADIN è indicato negli adulti e in bambini di età superiore ai 12 anni. Trattamento di infezioni causate da patogeni sensibili alla claritromicina. Infezioni del tratto rino-faringeo (tonsilliti, faringiti), dei seni paranasali. Infezioni del tratto respiratorio inferiore: bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche. Infezioni della pelle: impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette. **4.2. Posologia e modo di somministrazione** *Posologia* La dose raccomandata in pazienti adulti di età superiore a 18 anni è di 4 - 8 mg/kg/die in due somministrazioni giornaliere. Si consiglia comunque di non superare la dose massima di 1 g in due somministrazioni giornaliere. Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato entro 24 ore. ***Non usare come solvente soluzioni saline.*** La somministrazione deve essere proseguita, a seconda della gravità dell'infezione, fino a 6-14 giorni. *Pazienti con compromissione renale* Nei pazienti con insufficienza renale in cui la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il dosaggio deve essere ridotto della metà. In tali pazienti la somministrazione non deve essere proseguita oltre i 14 giorni. *Popolazione pediatrica* Nei bambini di età compresa tra i 12 e i 18 anni: come per gli adulti. Nei bambini con meno di 12 anni di età, non sono disponibili dati a sufficienza per raccomandare uno schema posologico per l'utilizzo di claritromicina IV. Per tale motivo, l'uso di MACLADIN polvere e solvente per soluzione per infusione non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni. In tali pazienti **usare MACLADIN 125 mg/5 ml Granulato per sospensione orale e MACLADIN 250 mg/5 ml Granulato per sospensione orale**. *Modo di somministrazione* La soluzione ricostituita va somministrata per infusione endovenosa molto lenta. La preparazione della soluzione da iniettare avviene attraverso la dissoluzione della polvere nel solvente, e la successiva diluizione in soluzione gluconata al 5% o fisiologica, fino al raggiungimento di una concentrazione finale di 1-2 mg/ml. **4.3. Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, agli antibiotici della classe dei macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Somministrazione concomitante di claritromicina con uno qualsiasi dei seguenti farmaci: astemizolo, cisapride, pimozide 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). Somministrazione concomitante di claritromicina con ticagrelor o ranolazina. Somministrazione concomitante di claritromicina ed alcaloidi dell'ergot (ergotamina o diidroergotamina), perché può condurre a tossicità da segale cornuta (vedere paragrafo 4.5). Somministrazione concomitante di claritromicina e midazolam per uso orale (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con pregresso prolungamento dell'intervallo QT (prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato) o 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (rischio di prolungamento dell'intervallo QT). La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti che soffrono di grave insufficienza epatica associata a danno renale. Come con altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4, la claritromicina non deve essere usata in concomitanza con colchicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** La claritromicina non deve essere prescritta a donne in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio, in particolare durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Come con altri antibiotici l'uso prolungato di claritromicina può provocare l'insorgenza di sovrainfezioni da batteri resistenti e da miceti che richiedono l'interruzione del trattamento e l'adozione di idonee terapie. È necessario porre attenzione in quei pazienti che manifestano grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). Con l'uso di claritromicina sono stati riportati casi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8) inclusi enzimi epatici aumentati, danno epatocellulare e/o epatite colestatica, con o senza ittero. Questa disfunzione epatica può essere grave ed è solitamente reversibile. Sono stati riportati casi fatali di insufficienza epatica e solitamente sono stati associati a gravi malattie di base o trattamenti concomitanti. Si deve raccomandare al paziente di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico nel caso si presentassero segni e sintomi di malattia epatica, come anoressia, ittero, urine scure, prurito o dolore addominale. Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusi i macrolidi, sono stati segnalati casi di colite pseudomembranosa, con un intervallo di gravità compreso tra il moderato e il rischioso per la vita. Sono stati segnalati casi di diarrea da Clostridium difficile (CDAD) con l'uso della maggior parte degli antibatterici, compresa la claritromicina, che può variare dalla diarrea moderata alla colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora batterica intestinale, che può condurre ad una proliferazione eccessiva del C. difficile. In tutti i pazienti che, in seguito all'assunzione di antibiotici, lamentino episodi di diarrea, si deve valutare l'eventuale presenza di CDAD (diarrea da Clostridium difficile). Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi poiché è stato segnalato che il CDAD si può presentare nel corso dei due mesi che seguono l'assunzione di agenti antibatterici. Quindi la sospensione del trattamento con claritromicina deve avvenire senza tener conto dell'indicazione terapeutica. Deve essere effettuato un test microbico e iniziato un trattamento adeguato. Va evitata la somministrazione di agenti antiperistaltici. Essendo la claritromicina metabolizzata ed escreta principalmente a livello epatico, particolare cautela deve essere posta nella somministrazione del farmaco a pazienti con funzionalità epatica ridotta, nei soggetti con danno renale di grado moderato o severo e negli anziani (oltre 65 anni). *Colchicina*

Sono stati riportati casi post-marketing di tossicità da colchicina con l'uso concomitante di colchicina e claritromicina, specialmente in pazienti anziani, alcuni dei quali si sono verificati in pazienti con insufficienza renale. Sono stati riportati decessi in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di claritromicina e colchicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e triazolobenzodiazepine, come triazolam e midazolam iniettabile o oromucosale (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda attenzione nella somministrazione concomitante di claritromicina e altri farmaci ototossici.È quindi consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità vestibolare e uditiva durante e dopo il trattamento. *Prolungamento dell'intervallo QT:* Durante il trattamento con i macrolidi, inclusa la claritromicina, sono stati osservati prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che possono determinare un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, visto che le seguenti situazioni possono portare a un aumentato rischio di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta), la claritromicina deve essere usata con cautela nei seguenti pazienti: pazienti con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante; pazienti con disturbi degli elettroliti quali ipomagnesiemia. La claritromicina non deve essere somministrata a pazienti con ipokaliemia (vedere paragrafo 4.3); pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5); la somministrazione concomitante di claritromicina con astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3); la claritromicina non deve essere utilizzata in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa (vedere paragrafo 4.3). *Polmonite* In previsione dell'emergente resistenza dello Streptococcus pneumoniae ai macrolidi, è importante effettuare un test di sensibilità prima di prescrivere la claritromicina per il trattamento delle polmoniti comunitarie. Nelle polmoniti nosocomiali la claritromicina deve essere somministrata in combinazione con antibiotici addizionali appropriati. *Infezioni della cute e dei tessuti molli di intensità da lieve a moderata* Queste infezioni sono molto spesso provocate da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes, i quali possono entrambi essere resistenti ai macrolidi. Quindi è necessario effettuare un test di sensibilità. Nei casi in cui non possano essere utilizzati antibiotici betalattamici (ad es. allergie), è preferibile utilizzare altri antibiotici, come clindamicina. Attualmente i macrolidi giocano un ruolo fondamentale solo nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, come quelle causate da Corynebacterium minutissimum, acne vulgaris, erisipela e in quelle situazioni in cui non può essere instaurata una terapia a base di penicillina.Nel caso in cui si verificassero gravi reazioni di ipersensibilità acuta, come anafilassi, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica e sindrome DRESS, la terapia con claritromicina deve essere immediatamente interrotta e deve essere immediatamente adottato un trattamento idoneo. MACLADIN deve essere utilizzato con cautela quando somministrato contemporaneamente a medicinali in grado di indurre l'enzima CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). È necessario porre attenzione alla possibilità di una resistenza crociata tra claritromicina ed altri macrolidi, lincomicina e clindamicina. *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con altre statine. È stata segnalata rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina e statine. 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 valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina) (vedere paragrafo 4.5). *Ipoglicemizzanti orali/insulina* L'uso concomitante di claritromicina e agenti ipoglicemizzanti orali (quali le sulfaniluree) e/o insulina può condurre ad una severa ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio del glucosio (vedere paragrafo 4.5). *Anticoagulanti orali* C'è il rischio di gravi emorragie ed un aumento significativo del rapporto internazionale normalizzato (INR) e del tempo di protrombina quando la claritromicina è co-somministrata con warfarin (vedere paragrafo 4.5). L'INR e il tempo di protrombina devono essere frequentemente monitorati in quei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con claritromicina ed agenti anticoagulanti orali. *Eccipiente con effetti noti* MACLADIN 500 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'. **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione L'uso dei seguenti medicinali è assolutamente controindicato a causa dei potenziali gravi effetti dovuti alla loro interazione farmacologica.** *Cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina* Elevati livelli di cisapride sono stati riscontrati in pazienti che assumevano contemporaneamente cisapride e claritromicina. L'assunzione concomitante ha dato luogo a intervallo QT prolungato, aritmie cardiache inclusa tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Effetti simili sono stati osservati in pazienti che assumevano contemporaneamente claritromicina e pimozide (vedere paragrafo 4.3). In letteratura 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 associati con la somministrazione concomitante di astemizolo ed altri macrolidi. *Alcaloidi dell'ergot* Alcune segnalazioni post-marketing indicano che la co-somministrazione di claritromicina ed ergotamina o diidroergotamina è stata associata a tossicità acuta da ergot (ergotismo) caratterizzata da vasospasmo ed ischemia delle estremità e di altri tessuti, incluso il sistema nervoso centrale. È controindicata la concomitante somministrazione di claritromicina e alcaloidi dell'ergot (vedere paragrafo 4.3). *Midazolam orale* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via orale. La somministrazione concomitante di midazolam orale e claritromicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). *Inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine)* È controindicato l'uso concomitante di claritromicina e lovastatina o simvastatina (vedere paragrafo 4.3) in quanto queste statine sono estensivamente metabolizzate dal CYP3A4

e il trattamento concomitante con claritromicina ne aumenta la concentrazione plasmatica, la quale aumenta il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi in pazienti che assumevano claritromicina contemporaneamente a 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 prestata attenzione quando si prescrive claritromicina con statine. In situazioni dove l'uso concomitante di claritromicina e statine non può essere evitato, si raccomanda di prescrivere la dose più bassa registrata di statine. Può essere valutata la possibilità di utilizzare una statina che non sia dipendente dal metabolismo dell'enzima CYP3A (ad es. fluvastatina). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia. Effetti di altri medicinali sulla claritromicina I farmaci che inducono il CYP3A (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) possono indurre il metabolismo della claritromicina. Questo porta a dei livelli sub-terapeutici di claritromicina con riduzione dell'efficacia terapeutica. Inoltre, può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche dell'induttore del CYP3A, che possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte della claritromicina (vedere anche il foglio illustrativo dell'inibitore del CYP3A somministrato). La concomitante somministrazione di rifabutina e claritromicina ha determinato un aumento dei livelli sierici della rifabutina, una diminuzione dei livelli sierici della claritromicina associati ad un maggiore rischio di uveite. È stato accertato o si sospetta che i seguenti farmaci influenzino le concentrazioni di claritromicina circolante; può essere necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio di claritromicina o può essere presa in considerazione l'eventualità di un ricorso a terapie alternative. *Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina* I farmaci che risultano essere forti induttori del metabolismo del citocromo P450 come l'efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina e la rifapentina possono accelerare il metabolismo della claritromicina e di conseguenza abbassare i livelli plasmatici della claritromicina, aumentando al contempo i livelli plasmatici del 14-OH-claritromicina, un metabolita che risulta anche attivo dal punto di vista microbiologico. Poiché le attività microbiologiche della claritromicina e del 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 ridotta dall'etravirina; tuttavia, la concentrazione del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, è aumentata. Dal momento che la 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il Mycobacterium Avium Complex (MAC), può essere alterata l'attività complessiva nei confronti di questo patogeno, quindi per il trattamento del MAC è necessario valutare delle alternative alla claritromicina. *Fluconazolo* La somministrazione concomitante di 200 mg di fluconazolo al giorno e di una dose pari a 500 mg di claritromicina due volte al giorno a 21 volontari sani ha determinato aumenti della concentrazione minima basale media di claritromicina (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC) pari al 33% ed al 18%, rispettivamente. Le concentrazioni basali del metabolita attivo, la 14-OH-claritromicina, non sono state influenzate in maniera significativa dalla somministrazione concomitante di fluconazolo. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio di claritromicina. *Ritonavir* Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di 200 mg di ritonavir ogni 8 ore e 500 mg di claritromicina ogni 12 ore conduce ad una marcata inibizione del metabolismo della claritromicina. Con la concomitante somministrazione di ritonavir è stato osservato un aumento della C_{max} della claritromicina pari al 31%, un aumento della Cmin del 182% ed un aumento della AUC del 77%. È stata notata una completa inibizione della formazione del 14-OH-claritromicina. In considerazione della larga finestra terapeutica della claritromicina, in pazienti con funzione renale normale, non sono necessarie riduzioni del dosaggio. Comunque, in pazienti con insufficienza renale e concomitante trattamento con ritonavir deve essere considerato il seguente aggiustamento posologico: se la clearance della creatinina (CL_{CR}) è compresa tra 30 e 60 ml/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; in pazienti nei quali CL_{CR} <30 mL/minuto la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Non somministrare contemporaneamente dosi di claritromicina più di 1 g/giorno con ritonavir. Simili aggiustamenti posologici devono essere considerati per quei pazienti con funzionalità renale ridotta ai quali viene somministrato ritonavir come potenziatore farmacocinetico di altri inibitori della HIV proteasi, inclusi atazanavir e saquinavir (vedere oltre, il paragrafo Interazioni Farmacologiche Bidirezionali). Effetti della claritromicina su altri medicinali *Interazioni basate sul CYP3A* La somministrazione concomitante di claritromicina la quale, come è noto, inibisce il CYP3A, e di un farmaco metabolizzato principalmente dal CYP3A, può essere associata ad aumenti delle concentrazioni del farmaco che possono potenziare o prolungare gli effetti terapeutici e gli effetti avversi del farmaco somministrato in concomitanza. La claritromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia con altri farmaci che sono ritenuti substrati dell'enzima CYP3A, soprattutto se il substrato del CYP3A presenta un ristretto margine di sicurezza (ad esempio la carbamazepina) e/o se il substrato viene metabolizzato in maniera estesa da questo enzima. Si devono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio e, quando risulti possibile, si devono attentamente monitorare le concentrazioni sieriche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con claritromicina. I farmaci o classi di farmaci noti o ritenuti essere metabolizzati dallo stesso isozima CYP3A sono: alprazolam, anticoagulanti orali (es. warfarin), antipsicotici atipici (es. quetiapina), astemizolo, carbamazepina, cilostazolo, cisapride, ciclosporina, disopiramide, alcaloidi della segale cornuta, lovastatina, metilprednisolone, midazolam, omeprazolo, pimozide, chinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vinblastina, ma questa lista non è completa. Altri farmaci che interagiscono con un meccanismo simile attraverso altri isozimi nell'ambito del sistema del citocromo P450 sono fenitoina, teofillina e valproato.*Antiaritmici* Sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta a seguito dell'impiego concomitante di claritromicina e chinidina o disopiramide. Nel corso della somministrazione di questi farmaci in concomitanza a claritromicina è necessario effettuare un monitoraggio del tracciato elettrocardiografico per rilevare l'eventuale presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Monitorare le concentrazioni sieriche di chinidina e disopiramide durante l'impiego in terapia di claritromicina. Sono stati riportati casi post-marketing di ipoglicemia a seguito della concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. Pertanto devono essere controllati i livelli di glucosio nel sangue durante la concomitante somministrazione di claritromicina e disopiramide. *Agenti ipoglicemizzanti orali/Insulina* Nel caso di uso concomitante di claritromicina con alcuni farmaci ipoglicemizzanti quali nateglinide e repaglinide, l'inibizione dell'enzima CYP3A da parte della claritromicina può verificarsi e può causare ipoglicemia. È raccomandato un attento monitoraggio dei livelli di glucosio. *Omeprazolo* Soggetti adulti sani hanno ricevuto claritromicina (500 milligrammi ogni 8 ore) in associazione all'omeprazolo (40 milligrammi al giorno). Le concentrazioni plasmatiche basali di omeprazolo sono risultate aumentate (la C_{max}, l'AUC_{0-24}, ed il $T_{1/2}$ sono aumentati rispettivamente del 30%, dell'89% e del 34%) a causa della somministrazione concomitante di claritromicina. Il valore del pH gastrico medio nel corso di 24 ore è risultato pari a 5.2 quando l'omeprazolo è stato somministrato in monoterapia, ed è risultato pari a 5.7 quando l'omeprazolo è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina.*Sildenafil, tadalafil e vardenafil* Ognuno di questi inibitori della fosfodiesterasi viene metabolizzato, almeno parzialmente, dal CYP3A ed il CYP3A può essere inibito dalla concomitante somministrazione di claritromicina. È molto probabile che la somministrazione concomitante di claritromicina e sildenafil, tadalafil o vardenafil determini un aumento dell'esposizione all'inibitore della fosfodiesterasi. Deve pertanto essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di sildenafil, tadalafil e vardenafil quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza alla claritromicina. *Teofillina, carbamazepina* Risultati di studi clinici hanno dimostrato che i livelli plasmatici di carbamazepina e teofillina possono subire un modesto ma statisticamente significativo ($p \leq 0.05$) aumento quando questi siano somministrati contemporaneamente alla claritromicina. Può essere necessaria una riduzione della dose. *Tolterodina* La via metabolica principale della tolterodina passa attraverso l'isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Tuttavia, in un sottoinsieme di popolazione sprovvisto di CYP2D6, la via metabolica identificata è rappresentata dal CYP3A. In questo sottoinsieme di popolazione, l'inibizione del CYP3A determina concentrazioni sieriche di tolterodina significativamente più elevate. In presenza degli inibitori del CYP3A, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di tolterodina come può essere necessario procedere ad una riduzione del dosaggio della claritromicina nella popolazione di pazienti in cui il CYP2D6 risulti scarsamente metabolizzato. *Triazolobenzodiazepine (ad esempio, alprazolam, midazolam, triazolam)* Quando il midazolam è stato somministrato in concomitanza alla claritromicina in compresse (500 mg due volte al giorno), l'AUC del midazolam è risultata aumentata di 2,7 volte in seguito alla somministrazione di midazolam per via endovenosa. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione di midazolam per via endovenosa in concomitanza alla claritromicina, il paziente dovrà essere sottoposto ad un attento monitoraggio per poter effettuare un aggiustamento della dose. La somministrazione di midazolam per via oromucosale, che può oltrepassare l'eliminazione pre-sistemica del farmaco, darà presumibilmente origine a una interazione simile a quella osservata dopo la somministrazione di midazolam per via endovenosa piuttosto che per via orale. Le stesse precauzioni devono essere adottate in presenza di altre benzodiazepine che vengono metabolizzate dal CYP3A, incluso il triazolam e l'alprazolam. Nel caso di benzodiazepine la cui eliminazione non dipenda dal CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), è improbabile che si verifichi un'interazione importante dal punto di vista clinico con la claritromicina. Nel corso dell'esperienza post-marketing, in seguito all'uso concomitante di claritromicina e triazolam, sono state segnalate interazioni farmacologiche ed effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio sonnolenza e confusione). Si consiglia di monitorare il paziente per tenere sotto controllo i potenziali effetti farmacologici che ciò può determinare a carico del Sistema Nervoso Centrale. Altre interazioni farmacologiche *Colchicina* La colchicina è un substrato sia del CYP3A che dell'efflux transporter, 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 alla colchicina. L'uso concomitante di claritromicina e colchicina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Digossina* Si ritiene che la digossina sia un substrato dell'efflux transporter, P-glicoproteina (Pgp). È noto che la claritromicina sia in grado di inibire la Pgp. Quando la digossina e la claritromicina vengono somministrate in concomitanza, l'inibizione della Pgp da parte della claritromicina può determinare un aumento dell'esposizione alla digossina. Sono anche stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di digossina nel corso della vigilanza post-marketing nei pazienti sottoposti a terapia concomitante a base di digossina e claritromicina. Alcuni pazienti hanno evidenziato segni clinici analoghi a quelli che si presentano in caso di tossicità da digossina, tra cui l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali. Le concentrazioni plasmatiche di digossina devono essere monitorate attentamente mentre i pazienti sono sottoposti a terapia concomitante con digossina e claritromicina. *Zidovudina* La concomitante somministrazione di claritromicina in compresse e zidovudina in pazienti adulti con infezioni da HIV può determinare una riduzione della concentrazione di zidovudina allo steady state. Poiché la claritromicina sembra interferire con l'assorbimento della zidovudina somministrata contemporaneamente per via orale, questa interazione può essere fortemente evitata sfalsando le dosi di claritromicina e zidovudina per permettere un intervallo di almeno 4 ore. Tale interazione non compare nei pazienti pediatrici con infezioni da HIV quando la claritromicina sia assunta nella forma granulare contemporaneamente a zidovudina o didanosina. Questa interazione è improbabile quando la claritromicina è somministrata per via intravenosa. *Fenitoina e valproato* Vi sono stati report spontanei o pubblicati di interazioni degli inibitori del CYP3A, inclusa la claritromicina, con farmaci non considerati essere metabolizzati dal CYP3A (ad es. fenitoina e valproato). Determinazioni dei livelli sierici sono raccomandate per questi farmaci quando somministrati concomitantemente alla claritromicina. Sono stati riportati casi di aumentati livelli sierici. Interazioni Farmacologiche Bidirezionali *Atazanavir* La claritromicina e l'atazanavir sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A ed esistono prove di interazione farmacologica bidirezionale tra questi farmaci. La somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di atazanavir (400 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di ben 2 volte dell'esposizione alla claritromicina ed una diminuzione del 70% dell'esposizione al 14-OH-claritromicina con un aumento del 28% dell'AUC di atazanavir. In virtù della larga finestra terapeutica della claritromicina, non è necessario procedere ad alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti che presentano funzionalità renale normale. Nel caso

di pazienti che presentino un'insufficienza renale di grado moderato (nei quali la clearance della creatinina va da 30 a 60 ml/min), 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'idonea formulazione di claritromicina. Si sconsiglia la somministrazione di dosi di claritromicina superiori a 1000 mg al giorno in concomitanza alla somministrazione degli inibitori della proteasi. *Bloccanti 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 quelle dei bloccanti del canale del calcio possono aumentare a causa dell'interazione. Sono stati osservati ipotensione, bradiaritmia e acidosi lattica nei pazienti che assumono claritromicina e verapamil contemporaneamente. *Itraconazolo* La claritromicina e l'itraconazolo sono entrambi substrati ed inibitori del CYP3A e ciò determina un'interazione farmacologica bidirezionale fra questi farmaci. La claritromicina può determinare un aumento dei livelli plasmatici di itraconazolo mentre l'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici della claritromicina. I pazienti che assumono claritromicina 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 somministrazione concomitante di claritromicina (500 mg due volte al giorno) e di saquinavir (capsule molli di gelatina, 1200 mg tre volte al giorno) a 12 volontari sani ha determinato valori basali di AUC e C_{max} di saquinavir che sono risultati superiori del 177% e del 187% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di saquinavir in monoterapia. I valori relativi all'AUC ed alla C_{max} della claritromicina sono risultati approssimativamente superiori del 40% rispetto a quelli rilevati in caso di somministrazione di claritromicina in monoterapia. Non è necessario procedere ad alcun aggiustamento 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. Nel momento in cui saquinavir venisse somministrato in concomitanza al ritonavir, si deve procedere ad un'attenta valutazione degli effetti potenziali che il ritonavir può avere sulla claritromicina. **4.6. Gravidanza e allattamento** *Gravidanza* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base dei risultati ottenuti da studi su topi, ratti, conigli e scimmie non può essere esclusa la possibilità di effetti dannosi sullo sviluppo embrio-fetale. Di conseguenza non è raccomandato l'uso in gravidanza senza un'attenta valutazione del rischio/beneficio. *Allattamento* Non è stata valutata la sicurezza della claritromicina per l'utilizzo durante l'allattamento. La claritromicina è escreta nel latte materno. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono disponibili dati dell'effetto della claritromicina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Il rischio di capogiri, vertigini, confusione e disorientamento, che può verificarsi in seguito alla somministrazione, deve essere tenuto in considerazione prima che il paziente guidi veicoli o utilizzi macchinari. **4.8. Effetti indesiderati** a. Riassunto del profilo di sicurezza Le più frequenti e comuni reazioni avverse correlate alla terapia a base di claritromicina sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici sono dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e perversione del gusto. Questi eventi avversi sono di solito di media intensità e sono coerenti con il profilo di sicurezza noto per gli antibiotici macrolidici (vedere paragrafo b del paragrafo 4.8). Non c'è una differenza significativa nell'incidenza di tali reazioni avverse gastrointestinali durante gli studi clinici, tra pazienti con o senza infezioni da micobatteri pre-esistenti. b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse La seguente tabella riassume le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing relative alla claritromicina compresse a rilascio immediato, granulato per sospensione orale, polvere e solvente per soluzione per infusione e compresse a rilascio modificato. Le reazioni avverse considerate possibilmente correlate alla claritromicina sono riportate per tipologia di organo e frequenza, in accordo alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in base ad un ordine di gravità decrescente, nei casi in cui quest'ultima può essere definita.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota ***
Infezioni ed infestazioni			Cellulite infettiva, infezione da Candida, infezione della vagina	Colite pseudomembranosa, erisipela
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia	Agranulocitosi, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattoide, ipersensibilità	Reazione anafilattica, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia, appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia	Disturbo psicotico, stato confusionale, depersonalizzazione, depressione, disorientamento, allucinazione, sogni anormali, mania
Patologie del sistema nervoso		Disgeusia, cefalea, perversione del gusto	Perdita di coscienza, discinesia, capogiro, sonnolenza[2], tremore	Convulsione, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, udito compromesso, tinnitus	Perdita dell'udito
Patologie cardiache			Arresto cardiaco, fibrillazione atriale, extrasistoli, palpitazioni	Torsione di punta[3], tachicardia ventricolare[3], fibrillazione ventricolare
Patologie vascolari		Vasodilatazione		Emorragia[4]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma, embolia polmonare	
Patologie gastrointestinali		Diarrea[5], vomito, dispepsia, nausea, dolore addominale	Esofagite, gastrite, stomatite, glossite, costipazione, bocca secca, eruttazione, flatulenza	Pancreatite acuta, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore dei denti
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica[6], ittero epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, iperidrosi	Dermatite bollosa, prurito, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson[1], necrolisi tossica epidermica[1], eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rigidità muscoloscheletrica	Rabdomiolisi**[7], miopatia
Patologie renali e urinarie				Insufficienza nella funzione renale, nefrite interstiziale, cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite in sede di iniezione	Dolore in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione	Astenia	

Esami diagnostici		Prove di funzionalità epatica anormali	Rapporto albumine/globuline anormale, prolungamento dell'intervallo QT del tracciato elettrocardiografico[3], alanina amminotrasferasi aumentata, aspartato aminotrasferasi aumentata, creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata	Aumento del rapporto internazionale normalizzato[4], tempo di protrombina prolungato[4]

*Dal momento che queste reazioni sono state riportate in maniera volontaria da una popolazione di una grandezza indefinita, non è sempre possibile fare una stima reale della frequenza o stabilire un rapporto di causa-effetto con l'esposizione del farmaco. Si stima che l'esposizione del paziente sia superiore ad un miliardo di giorni di trattamento del paziente con claritromicina **In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati la claritromicina era stata somministrata contemporaneamente a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo. [1,3,5,6] Vedere paragrafo a) [2,4,7] Vedere paragrafo c) c. Descrizione di reazioni avverse selezionate Flebiti in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, dolore provocato dalla puntura dell'ago e infiammazione in sede di iniezione sono specifiche per la formulazione endovenosa. In alcuni dei casi di rabdomiolisi riportati, la claritromicina era stata somministrata in concomitanza a statine, fibrati, colchicina o allopurinolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sono stati riportati casi post-marketing di interazione farmacologica ed effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) (ad es. sonnolenza e confusione) con l'uso concomitante di claritromicina e triazolam. Si suggerisce di monitorare il paziente nel caso aumentassero gli effetti farmacologici a livello del SNC (vedere paragrafo 4.5). d. Popolazioni pediatriche Sono stati condotti studi clinici somministrando la sospensione pediatrica a base di claritromicina in bambini dai 6 mesi ai 12 anni di età. Di conseguenza i bambini al di sotto dei 12 anni di età devono assumere la sospensione pediatrica. Non sono disponibili dati a sufficienza per raccomandare uno schema posologico per l'utilizzo di claritromicina IV in pazienti di età inferiore a 12 anni. Ci si aspetta che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano equiparabili a quelle che si verificano negli adulti. e. Pazienti immunocompromessi In pazienti affetti da AIDS o immunocompromessi trattati per infezioni da Micobatteri con alte dosi di claritromicina per lunghi periodi è stato spesso difficile distinguere le reazioni avverse probabilmente associate alla somministrazione di claritromicina con le manifestazioni associate al Virus da Immunodeficienza Umana (HIV) o alla malattia intercorrente. Nei pazienti adulti, la reazione avversa più frequentemente riportata da pazienti trattati con dosi giornaliere totali pari a 1000 mg e 2000 mg di claritromicina sono state: nausea, vomito, perversione del gusto, dolore addominale, diarrea, eruzione cutanea, flatulenza, mal di testa, costipazione, disturbi dell'udito, aumento dei valori di Glutammico-Ossalacetico Transaminasi Sierica (SGOT) e Glutammico-Piruvico Transaminasi Sierica (SGPT). Reazioni addizionali a minor frequenza includono dispnea, insonnia e bocca secca. L'incidenza era comparabile per quei pazienti trattati con 1000 mg e 2000 mg, ma erano generalmente 3-4 volte più frequenti in quei pazienti che ricevevano una dose giornaliera totale di claritromicina pari a 4000 mg. In questi pazienti immunocompromessi le valutazioni dei valori di laboratorio sono state effettuate analizzando quei valori al di fuori dei livelli anormali considerati seri per il test specifico (ad es. Limiti superiori e inferiori). Sulla base di questi criteri, circa il 2% o il 3% dei pazienti che avevano assunto 1000 mg o 2000 mg di claritromicina al giorno mostravano valori anormali estremamente elevati di SGOT e SGPT, e livelli estremamente bassi di globuli bianchi e conta piastrinica. Una più bassa percentuale di pazienti inclusa in questi due gruppi di dosaggio ha mostrato anche elevati valori di azotemia. Un'incidenza lievemente più elevata dei valori anormali è stata notata in pazienti trattati con 4000 mg di claritromicina al giorno per tutti i parametri esclusa la formula leucocitaria. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9. Sovradosaggio** In caso di assunzione di alte dosi di claritromicina si possono verificare disturbi gastro-intestinali. Un paziente che soffriva di disturbo bipolare ha ingerito otto grammi di claritromicina manifestando alterazioni dello stato mentale, comportamento paranoico, ipokaliemia, ipossiemia. Le reazioni avverse che si manifestano in caso di sovradosaggio devono essere trattate con l'immediata eliminazione del farmaco non assorbito e opportune terapie di sostegno. Come per altri macrolidi, i livelli sierici di claritromicina non risultano essere eliminati tramite emodialisi o dialisi peritoneale. In caso di sovradosaggio, il trattamento con claritromicina IV (polvere e solvente per soluzione per infusione) deve essere sospeso e devono essere instaurate tutte le opportune misure di supporto. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1. Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici generali per uso sistemico – Macrolidi

Codice ATC: J01FA09 La claritromicina è un antibiotico macrolide semi-sintetico, derivante dalla sostituzione in posizione 6 nell'anello lattonico dell'eritromicina di un gruppo idrossilico con il gruppo CH_3O. La claritromicina ha mostrato possedere in vitro uno spettro antibatterico attivo contro i più noti e clinicamente importanti batteri sia Gram positivi che Gram negativi, includendo aerobi ed anaerobi. Lo spettro antibatterico in vitro della claritromicina è risultato il seguente: Streptococco agalactiae, Streptococco pyogenes, Streptococco viridans, Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrheae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori, Campilobacter jejuni, Chlamidia trachomatis, Branhamella catharralis, Bordetella pertussis, Staphilococco aureus, Propionibacterium acnes, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum e Mycobacterium kansasii. La sua azione si svolge mediante legame con la subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica della cellula batterica. **BREAKPOINTS** Il Comitato Europeo per i Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito i seguenti breakpoints per la claritromicina, separando gli organismi sensibili.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Microrganismo	**Sensibile (≤)**	**Resistente (>)**
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp.*	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

La claritromicina viene utilizzata per l'eradicazione dell'H. pylori: concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 0,25 µg/ml che è stata stabilita come breakpoint di sensibilità dal Clinical and Laboratory Standards Institute (C.I.S.I). **5.2. Proprietà farmacocinetiche** Studi sul cane hanno dimostrato che dopo somministrazione endovenosa o orale di 10 mg/kg si sono avute concentrazioni plasmatiche di farmaco di 3, 2 o 1 mg/ml ad 1, 4 e 12 ore rispettivamente. Entro 5 giorni dalla somministrazione orale o endovenosa di claritromicina marcata (^{14}C), circa il 35-36% della dose di ^{14}C veniva ritrovata tal quale nelle urine e circa il 52% nelle feci. La claritromicina viene metabolizzata a livello epatico ed il metabolita più importante è la 14-idrossi-N-demetil claritromicina che raggiunge il picco di concentrazione plasmatica di 0.5 mcg/ml e 1.2 mcg/ml dopo 2-4 ore dalla somministrazione rispettivamente di 250 e 1200 mg. Solo dopo assunzione orale di 1200 mg sono stati identificati nel plasma anche bassi livelli di descladinosil-claritromicina; il processo metabolico tende alla saturazione ad alte dosi. Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato picchi di concentrazione plasmatica pari a 2,08 mcg/ml dopo somministrazione orale di 250 mg di claritromicina. A seguito della somministrazione endovenosa di 500 mg di claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi di 5.52 ± 0.98 mcg/ml.

L'emivita del composto è pari a 6.3 ore. Vengono identificati i medesimi metaboliti che si formano a seguito della somministrazione orale, ma in concentrazioni inferiori, presumibilmente in rapporto all'assenza di un metabolismo epatico di primo passaggio. In vitro Studi in vitro hanno mostrato che il legame proteico della claritromicina nel plasma umano è mediamente il 70% ca. alle concentrazioni di 0,45 - 4,5 mcg/ml. Una diminuzione del legame al 41% alla concentrazione di 45 mcg/ml fa ipotizzare che i siti del legame potrebbero saturarsi, ciò comunque, si è verificato solo ad alte concentrazioni di farmaco lontane dai livelli terapeutici. In vivo In tutti i tessuti, le concentrazioni di claritromicina, escluso il sistema nervoso centrale, sono state molto più alte rispetto alle concentrazioni di farmaco nel circolo. Le più alte concentrazioni sono state trovate nel fegato e nel tessuto polmonare, dove il rapporto tessuto/plasma è risultato da 10 a 20. Il comportamento farmacocinetico della claritromicina non è lineare. In pazienti che avevano mangiato e a cui sono stati somministrati 500mg/die di claritromicina a rilascio modificato, il picco della concentrazione plasmatica allo steady-state della claritromicina e del 14-OH claritromicina sono stati rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 0,48 mcg/ml. Quando il dosaggio è stato aumentato fino a 1000mg/die, i valori delle concentrazioni allo steady-state sono stati rispettivamente di 2,4 mcg/ml e 0,67 mcg/ml. La claritromicina è metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono stati descritti tre metaboliti: N-demetil-claritromicina; decladinosil-claritromicina e 14-idrossi-claritromicina. L'emivita di eliminazione della claritromicina e del suo metabolita attivo sono stati, rispettivamente di 5,3 e 7,7 ore. A più alte concentrazioni, l'emivita apparente sia della claritromicina che del suo metabolita tende ad essere più lunga. La claritromicina viene escreta per via urinaria (40% ca.) e per via fecale (ca il 30%). **5.3. Dati preclinici di sicurezza** La DL50 in topi e ratti è risultata superiore a 5 g/kg per os e superiore a 300 mg/kg per os nel cane e nella scimmia. La tossicità a breve termine (1 mese) non ha mostrato effetti tossici, né sui ratti (150 mg/kg/die), né sui cani (10 mg/kg/die). Inoltre la tossicità cronica (3 mesi) è risultata pari a 15 mg/kg/die nei ratti e a 10 mg/kg/die nei cani. Le prove di mutagenesi hanno dimostrato che il farmaco non presenta effetti mutageni né attivazione microsomiale. La claritromicina non ha avuto effetti sull'attività motoria del topo dopo somministrazione orale pari a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Acido lattobionico, sodio idrossido come aggiustatore di pH. Ogni fiala di solvente contiene: acqua p.p.i. **6.2. Incompatibilità** Non risultano allo stato attuale specifiche incompatibilità con i farmaci noti. **6.3. Periodo di validità** 3 anni **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione** Nessuna speciale precauzione per la conservazione. Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato entro 24 ore. **6.5. Natura e contenuto del contenitore** Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 500 mg di claritromicina + 1 fiala di solvente. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento** 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
Laboratori Guidotti S.p.A.- Via Livornese, 897 - PISA – La Vettola
Su licenza BGP Products S.r.l. Concessionario per la vendita: F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci, 37 - Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 027530043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 01/04/1992 Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Determinazione AIFA di Settembre 2016

Classe H (ospedaliera) MACLADIN 500 mg/10 ml Polvere e solvente €19,77

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)