

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CLARITROMICINA ALMUS 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de CLARITROMICINA ALMUS 500 mg comprimidos contiene 500 mg de claritromicina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,610 mg de propilenglicol (E1520).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de CLARITROMICINA ALMUS 500 mg son oblongos, biconvexos, de color blanco o casi blanco, recubiertos con película.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en adultos y adolescentes de 12 a 18 años, en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles.

#### **Adultos:**

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis.
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.
3. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.
4. Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.
5. Prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm<sup>3</sup>). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm<sup>3</sup>.
6. Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

#### **Niños:**

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis estreptocócica.
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis y neumonías bacterianas.
3. Otitis media aguda.
4. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos.

## 4.2. Posología y forma de administración

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos: Una dosis de 250 mg, 2 veces al día. En infecciones más severas, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños: La dosis recomendada de suspensión de claritromicina es de 7,5 mg/kg, 2 veces al día en niños de 1 a 12 años de edad, hasta un máximo de 500 mg, 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen y de la severidad de la infección. En el caso de faringitis estreptocócica será de 10 días en total.

*Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:*

Tratamiento:

Claritromicina debe utilizarse conjuntamente con otros agentes antimicobacterianos. Para el tratamiento de las infecciones producidas por *Micobacterium avium complex* las dosis recomendadas son:

Adultos: La dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día.

Niños: Aunque existen pocos datos del uso de claritromicina en niños con infecciones producidas por micobacterias, la dosis recomendada sería de 7,5 mg/kg dos veces al día, sin exceder la dosis para adultos en este tipo de infecciones.

El tratamiento con claritromicina puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico demostrable.

Profilaxis:

En profilaxis de las infecciones producidas por MAC, la dosis recomendada en adultos es de 500 mg, dos veces al día.

*Pacientes con úlcera péptica asociada a Helicobacter pylori:*

Los tratamientos recomendados para la erradicación de *Helicobacter pylori* son:

### **Terapia triple:**

500 mg de claritromicina dos veces al día, 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día y 20 mg de omeprazol una vez al día, durante 10 días.

500 mg de claritromicina, 1.000 mg de amoxicilina y 20 mg de omeprazol administrados todos ellos dos veces al día durante 7 días.

Las tasas de erradicación de estas terapias triples son similares.

### **Terapia doble:**

500 mg de claritromicina tres veces al día, con 40 mg de omeprazol una vez al día, durante 2 semanas. Para asegurar la cicatrización en pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se puede prolongar el tratamiento con 40 mg de omeprazol hasta 4 semanas.

La tasa de erradicación de las pautas triples es notablemente más elevada que la de la pauta doble.

Si tras el tratamiento el paciente sigue siendo *Helicobacter pylori* positivo, se valorará administrar otra pauta terapéutica o repetir el mismo tratamiento.

*Pacientes con insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto) la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsade de pointes” (ver sección 4.5).

La administración conjunta con ticagrelor, ivabradina o ranolazina está contraindicada.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede producirse toxicidad ergótica (ver sección 4.5).

No deberá administrarse claritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación de QT (congénita o adquirida y documentada) o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo torsade de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

No debe utilizarse claritromicina de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que se metabolizan ampliamente por el CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), ya que el riesgo de miopatía aumenta, incluyendo rabdomiolisis. (ver sección 4.5).

No deberá administrarse claritromicina a los pacientes con desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)).

No deberá utilizarse claritromicina en pacientes con insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

No deberá utilizarse claritromicina con pacientes que tomen colchicina, como con otros inhibidores fuertes de la CYP3A4.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con lomitapida (ver sección 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no deberá prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin evaluar cuidadosamente el beneficio frente al riesgo, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo (ver sección 4.6).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por tanto, este antibiótico debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Se han notificado casos de insuficiencia hepática mortal (ver sección 4.8). Algunos pacientes podían presentar enfermedad hepática subyacente o podían haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento o contacten con su médico si desarrollan

signos o síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal.

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad de leve a poner en peligro la vida. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibióticos incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede producir un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la posibilidad de DACD en todos los pacientes que presentan diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesario valorar cuidadosamente los antecedentes clínicos ya que se ha notificado que se puede producir DACD dos meses después del uso de antibióticos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberá realizarse un test microbiano e iniciar un tratamiento adecuado. Debe evitarse el uso de medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se han notificado informes de postcomercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (ver sección 4.5). La administración concomitante de colchicina y claritromicina, está contraindicada (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y tria-zolobenzodiazepinas, tales como triazolam y midazolam (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente los aminoglucósidos. Deberá llevarse a cabo la monitorización de la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Acontecimientos cardiovasculares Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido torsade de pointes), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes;

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción auriculoventricular o bradicardia clínicamente relevante .
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).
- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada o antecedentes de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluida claritromicina. Cuando se receta claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

Neumonía: Debido a las resistencias emergentes de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en

la comunidad. Para neumonía adquirida en el ámbito hospitalario, deberá utilizarse claritromicina en combinación con antibióticos adecuados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada: Estas infecciones se deben principalmente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, ambas especies pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar una prueba de sensibilidad. Si no pueden utilizarse antibióticos betalactámicos (p. ej., debido a alergia) el medicamento de primera elección puede ser otro antibiótico, como clindamicina. Actualmente solo se considera que los macrólidos juegan un papel importante en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como las producidas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acné vulgar y erisipelas y en situaciones donde no pueden utilizarse los tratamientos con penicilina.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad agudas, tales como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

Claritromicina deberá utilizarse con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos inductores del enzima citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se recomienda precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han detectado casos de rabdomiolisis en pacientes que tomaban claritromicina y estatinas. Se deberá monitorizar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de miopatía. En aquellas situaciones que no se pueda evitar el uso concomitantemente de claritromicina y estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. También puede considerarse la utilización de estatinas no dependientes del metabolismo por el CYP3A (por ej. fluvastatina).

Otros hipoglucemiantes orales/insulina: El uso concomitante de claritromicina con insulina y/o agentes hipoglucemiantes (por ej. sulfonilureas) pueden producir una hipoglucemia significativa. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: Existe el riesgo de hemorragia grave y aumento significativo del Ratio Internacional Normalizado (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina con warfarina (ver sección 4.5). Deberán monitorizarse frecuentemente el INR y tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.5).

El tratamiento con cualquier antimicrobiano, como claritromicina, para la infección por *H. pylori* puede seleccionar organismos resistentes al fármaco.

El uso prolongado, como con otros antibióticos, puede resultar en un sobrecrecimiento de bacterias u hongos no sensibles a claritromicina. En caso de sobreinfección, se debe instaurar un tratamiento adecuado.

Se debe prestar atención a las posibles resistencias cruzadas entre claritromicina y otros macrólidos, así como a lincomicina y clindamicina.

### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 2,610 mg de propilenglicol (E1520) en cada comprimido.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **El uso de los siguientes fármacos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de interacciones farmacológicas graves:**

Cisaprida, pimizida, astemizol y terfenadina

Se ha notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y pimizida (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina aumentando los niveles de terfenadina, lo que se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas, tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.3). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina produjo un aumento de 2 a 3 veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y la prolongación del intervalo QT que no condujo a efectos clínicamente detectables. Se han observado efectos similares en la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina, dihidroergotamina

Notificaciones postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad aguda ergótica, caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos (ver sección 4.3).

Hidroxicloroquina y cloroquina

Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT debido a la posibilidad de inducir arritmia cardíaca y reacciones adversas cardiovasculares graves.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3), ya que estas estatinas se metabolizan mayoritariamente por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración en plasma, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que tomaban claritromicina con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no puede evitarse, se debe dejar el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el tratamiento.

Se recomienda precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En situaciones en que no se puede evitar el uso concomitante de la claritromicina con las estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja autorizada de la estatina. El uso de la utilización de una estatina que no depende del metabolismo por CYP3A4 (ejemplo fluvastatina) puede considerarse. Se debería monitorizar los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido al potencial de aumentar notablemente las transaminasas (ver sección 4.3).

### **Efecto de otros medicamentos en la claritromicina**

Los medicamentos que son inductores de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina, con la consecuente reducción de la eficacia. Además, puede ser necesario el monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, ya que puede aumentar por la inhibición de CYP3A por la claritromicina (ver la información de producto relevante del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina produce un aumento de rifabutina y un descenso en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse ajuste de la dosis de claritromicina o considerar un tratamiento alternativo.

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

Los inductores fuertes del sistema metabólico del citocromo P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxiclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

#### Etravirina

La etravirina disminuyó la exposición a la claritromicina, sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, aumentaron. Como la actividad de la 14-hidroxiclaritromicina disminuyó frente el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad frente a este patógeno podría alterarse; por ello, las alternativas a la claritromicina debería considerarse para el tratamiento del MAC.

#### Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a incrementos en la concentración mínima en el estado de equilibrio estacionario medio ( $C_{\min}$ ) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y del 18% respectivamente. Las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina no fueron significativamente afectadas por la administración concomitante del fluconazol. No es necesario ajuste de dosis de claritromicina.

#### Ritonavir

Un estudio farmacocinético ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada doce horas producen una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La  $C_{\max}$  de claritromicina aumentó un 31%,  $C_{\min}$  aumentó un 182% y AUC aumentó un 77% con la administración concomitante con ritonavir. La formación del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina se inhibió casi por completo. Probablemente, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal, debido a la amplia ventana terapéutica de claritromicina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberá considerarse los siguientes ajustes de dosis: para los

pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, la dosis de claritromicina debería reducirse en un 50%. Para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min la dosis de claritromicina debería reducirse en un 75%. No deberá administrarse dosis mayores de 1 g/día de claritromicina junto con ritonavir.

Deberán considerarse ajustes de dosis similares en pacientes con la función renal reducida cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo atazanavir y saquinavir (ver a continuación, interacciones medicamentosas bidireccionales).

## **Efecto de claritromicina en otros medicamentos**

### Interacciones basadas en CYP3A

La administración conjunta de claritromicina, conocido inhibidor de CYP3A, y un medicamento metabolizado principalmente por CYP3A, puede asociarse con elevaciones de las concentraciones de medicamento lo que puede aumentar o prolongar tanto el efecto terapéutico como los efectos adversos del fármaco concomitante. Claritromicina deberá utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que se sabe que son sustratos del enzima CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen estrecho de seguridad (por ejemplo carbamazepina) y/o el sustrato se metaboliza principalmente por esta enzima.

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo del centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor, ivabradina y ranolazina (ver sección 4.3).

Deberá considerarse un ajuste de dosis, y si es posible, deberán monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en pacientes que reciben claritromicina de forma concomitante.

Los siguientes medicamentos o clases de medicamentos se sabe o se sospecha que se metabolizan por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides de la ergotamina, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina. Medicamentos que interactúan por mecanismos similares por otras enzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluye fenitoina, teofilina y valproato.

### Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los anticoagulantes orales de acción directa dabigatrán y edoxabán son sustratos del transportador de eflujo gp-P. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan por el CYP3A4 y también son sustratos de gp-P. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.4).

### Antiarrítmicos

Existen notificaciones poscomercialización de torsades de pointes producidas por el uso conjunto de claritromicina y quinidina o disopiramida. Durante la administración conjunta de claritromicina con estos medicamentos deberá monitorizarse con electrocardiogramas por si existe prolongación de QTc. Durante el tratamiento con claritromicina deberán controlarse los niveles séricos de quinidina y disopiramida.



Existen notificaciones postcomercialización de hipoglucemia en la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por ello, los niveles de glucosa en sangre deberían monitorizarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

#### Agentes antidiabéticos orales/insulina

La inhibición del enzima CYP3A por claritromicina puede tener lugar cuando se administran ciertos medicamentos hipoglucemiantes como la nateglinida y la repaglinida; su utilización concomitante podría causar hipoglucemia. Se recomienda la monitorización de la glucosa.

#### Omeprazol

Se administraron claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $t_{1/2}$  aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, y esta isoenzima puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de exposición al inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que existe un modesto pero estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) aumento de los niveles de teofilina o carbamazepina circulante cuando se administran cualquiera de estos medicamentos de forma concomitante con claritromicina. Deberá considerarse una reducción de la dosis.

#### Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es a través de la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

#### Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente por si se produce un aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

### Corticoesteroides

Debe tenerse precaución en el uso concomitante de claritromicina con corticoesteroides sistémicos e inhalados que se metabolizan principalmente por CYP3A, debido al posible aumento de la exposición sistémica a los corticoesteroides. En caso de uso concomitante, los pacientes deben ser vigilados de manera estricta para detectar reacciones adversas no deseables de los corticoesteroides sistémicos.

### **Otras interacciones medicamentosas**

#### Aminoglicósidos

Se recomienda precaución cuando se administre concomitantemente claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglicósidos. Ver sección 4.4.

#### Colchicina

Colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador por eflujo, glicoproteínaP (Pgp). Se sabe que claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteínaP. Cuando Claritromicina y colchicina se administran concomitantemente, la inhibición de la glicoproteínaP y/o la isoenzima CYP3A por claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a colchicina (ver sección 4.3 y 4.4).

#### Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador por eflujo, glicoproteínaP (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteínaP. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento poscomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

#### Zidovudina

El tratamiento simultáneo por vía oral con claritromicina comprimidos y zidovudina en pacientes adultos infectados por el VIH puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina administrada simultáneamente, esta interacción debe evitarse en gran medida dejando un intervalo de 4 horas entre la administración de claritromicina y de zidovudina. Esta interacción no parece producirse en pacientes pediátricos infectados por VIH en tratamiento con claritromicina es suspensión con zidovudina o dideoxinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina se administra por perfusión intravenosa.

#### Fenitoína y valproato

Existen notificaciones espontáneas o publicadas de interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina y medicamentos que no se piensa que sean metabolizados por el CYP3A (tales como fenitoína y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos fármacos cuando se administran con claritromicina. Se han notificado aumento de los niveles séricos.

## Interacciones medicamentosas bidireccionales

### Atazanavir

Tanto atazanavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

### Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución cuando se administra concomitantemente la claritromicina y los bloqueadores de canales de calcio que se metabolizan por CYP3A4 (ejemplo verapamil, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones de claritromicina en plasma como las de los bloqueadores de canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis lácticas en pacientes que tomaban claritromicina y verapamilo concomitantemente.

### Itraconazol

Claritromicina e itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, lo que lleva a una interacción bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que tomen itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser controlados estrechamente para evaluar los signos y síntomas del aumento o prolongación del efecto farmacológico.

### Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A y hay evidencias de interacción bidireccional entre ellos. La administración concomitante a 12 voluntarios sanos de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda 1200 mg 3 veces al día) aumentó los valores del área bajo la curva (AUC) y de la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de saquinavir en un 177% y 187% respecto a las encontradas para saquinavir solo. Los valores de AUC y  $C_{máx}$  fueron aproximadamente un 40% superiores que los encontrados para claritromicina sola. No se requiere ajuste de dosis cuando ambos fármacos se administran concomitantemente durante un periodo limitado de tiempo y en las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados utilizando las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados usando la presentación en cápsulas duras de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con el tratamiento con saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra conjuntamente con ritonavir se deben tener en cuenta los efectos potenciales de ritonavir en claritromicina.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para el empleo durante el embarazo. A partir de los resultados variables obtenidos de los estudios con animales y la experiencia en humanos, no se puede

descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En algunos estudios observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios.

Por consiguiente, no se aconseja el uso durante el embarazo sin una evaluación minuciosa de los beneficios frente a los riesgos.

#### Lactancia

La seguridad de la utilización de claritromicina durante la lactancia no ha sido establecida. La claritromicina se excreta a través de la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibe alrededor de un 1,7% de la dosis de claritromicina ajustada al peso de la madre.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existen datos disponibles sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Cuando se realizan estas actividades, se debe tener en cuenta la posible aparición de efectos adversos tales como mareo, vértigo, confusión y desorientación.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### **a. Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con el tratamiento de claritromicina tanto en adultos como en población pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del sabor. Estas reacciones adversas son habitualmente leves y consecuentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos (ver apartado b de la sección 4.8).

No existen diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

##### **b. Resumen tabulado de las reacciones adversas**

Las frecuencias de reacciones adversas están clasificadas del siguiente modo:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA</b>		
<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , eosinofilia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup>
	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico <sup>5</sup>	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, reacción anafilolactoide <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, angiodema
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio

	Poco frecuentes	Ansiedad , nerviosismo <sup>3</sup>
	Frecuencia no conocida	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños extraños
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, alteración del sabor, disgeusia
	Poco frecuentes	Mareo, somnolencia <sup>6</sup> , temblor, pérdida de conciencia <sup>1</sup> , disquinesia <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parastesia
Trastornos del oído y laberinto	Poco frecuentes	Vértigo, pérdida de audición, tinnitus
	Frecuencia no conocida	Sordera
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT <sup>7</sup> , palpitaciones , palpitations, paro cardíaco <sup>1</sup> , fibrilación arterial <sup>1</sup> , extrasístoles <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Torsada de pointes <sup>7</sup> , taquicardia ventricular <sup>7</sup> , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Hemorragia <sup>8</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Asma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolismo pulmonar <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea <sup>9</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Esofagitis <sup>1</sup> , reflujo gastrofágico <sup>2</sup> , gastritis, proctalgia <sup>2</sup> , estomatitis, glositis, distensión abdominal <sup>4</sup> , estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia,
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Cambios en las pruebas de la función hepática
	Poco frecuentes	Colestasis <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática <sup>10</sup> , ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, hiperhidrolisis
	Poco frecuentes	Pruritus, urticaria, dermatitis bullosa <sup>1</sup> , erupción maculopapular <sup>3</sup>
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup> /necrólisis epidérmica tóxica <sup>5</sup> , erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda

		(PEGA)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Celulitis <sup>1</sup> , Candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infección <sup>3</sup> , infección vaginal
	Frecuencia no conocida	Colitis pseudomembranosa, erisipela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares <sup>3</sup> , rigidez muscoesquelética <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>
	Frecuencia desconocida	Rabdomiolisis <sup>2,11</sup> , miopatía
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre <sup>1</sup> , aumento de la urea en sangre <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Fallo renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Flebitis en el lugar de la inyección <sup>1</sup>
	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección <sup>1</sup> , inflamación en el lugar de la inyección <sup>1</sup>
	Poco frecuentes	Malestar <sup>4</sup> , pirexia <sup>3</sup> , astenia, dolor de pecho <sup>4</sup> , escalofríos <sup>4</sup> , fatiga <sup>4</sup>
Parámetros de laboratorio	Poco frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica <sup>4</sup> , aumento de la lactato deshidrogenasa sérica <sup>4</sup> , porción anormal de la albumina y globulina <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Aumento del INR <sup>8</sup> , tiempo de protrombina prolongado <sup>8</sup> , color anormal de la orina

<sup>1</sup> Reacciones adversas solo del polvo para solución para inyección

<sup>2</sup> Reacciones adversas solo de los comprimidos de liberación prolongada

<sup>3</sup> Reacciones adversas solo del granulado para suspensión oral

<sup>4</sup> Reacciones adversas solo de los comprimidos de liberación inmediata

<sup>5,7,9,10</sup> Ver sección a)

<sup>6,8,11</sup> Ver sección c)

### c. Descripción de las reacciones adversas elegidas

La flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso, e inflamación del lugar de inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos informes sobre rabdomiólisis, claritromicina fue administrada concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han hecho estudios postcomercialización de la interacción entre fármacos y los efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej., somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda la monitorización de los pacientes con efectos sobre el sistema nervioso central incrementados.

Se han notificado en casos poco frecuentes de comprimidos de liberación prolongada en heces., muchos de ellos han tenido lugar en pacientes con desórdenes gastrointestinales anatómicos incluyendo ileostomía o colostomía) o funcional con tiempos de tránsito gastrointestinal cortos. En varios casos, los residuos de comprimidos se han dado cuando el paciente padecía diarrea. Se recomienda que pacientes que encuentren residuos de comprimidos en heces y que no mejoren, se les cambie la forma farmacéutica de claritromicina (ej. suspensión) u otro antibiótico.

### Poblaciones especiales:

Reacciones adversas en pacientes inmunocomprometidos (ver sección e).

#### **d. Población pediátrica**

Se han realizado ensayos clínicos con claritromicina pediátrica en suspensión en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por tanto, los niños menores de 12 años deben tomar claritromicina en suspensión.

No hay suficientes datos para recomendar una dosis para utilizar claritromicina IV en pacientes menores de 18 años.

Se supone que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en adultos.

#### **e. Otras poblaciones especiales**

##### *Pacientes inmunocomprometidos*

En pacientes con infección por VIH y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más elevadas de claritromicina en periodos largos de tiempo para tratar infecciones microbaterianas, es a menudo complicado distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes del VIH o enfermedades en curso.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente para pacientes tratados con las dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, dolor abdominal, diarrea, sarpullido, flatulencia, jaqueca, estreñimiento, alteraciones de la audición, y elevaciones de glutamato oxalacetato transaminasa en suero (GOTS) y glutamato piruvato transaminasa en suero (GPTS). Reacciones adicionales de baja frecuencia incluyen disnea, insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue comparable en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero fue generalmente sobre 3 a 4 veces más frecuente para aquellos pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4.000 mg de claritromicina.

En pacientes inmunocomprometidos, la valoración de los resultados obtenidos en laboratorio fue hecha analizando aquellos valores fuera de los niveles anormales graves (es decir, los extremos superiores e inferiores) para las pruebas específicas. En base a este criterio, sobre el 2% y 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina al día tuvieron niveles anormalmente elevados de GOTS y GPTS, y un recuento anormalmente bajo de células blancas y plaquetas. Un porcentaje bajo de pacientes en estos dos grupos de dosis también presentó elevados niveles de urea nitrogenada en sangre. Apenas se notificaron incidencias altas de valores anormales para pacientes que recibieron 4.000 mg diarios para todos los parámetros excepto para células blancas.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Los estudios indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Un paciente que tenía un historial previo de trastorno bipolar, presentó un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxia tras tomar 8 gramos de claritromicina.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como ocurre con otros macrólidos, no se espera que los

niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, el tratamiento con claritromicina intravenosa (polvo para solución inyectable) debería discontinuarse y se deberían iniciar las medidas de soporte apropiadas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC: J01FA09.

#### Microbiología

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana por interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.

Claritromicina ha demostrado actividad *in vitro* frente a cepas de bacterias y frente aislados clínicos.

El espectro antibacteriano *in vitro* de claritromicina es el siguiente:

Bacterias sensibles: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC) que incluye *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*.

Bacterias no sensibles: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.

Datos *in vitro* indican que claritromicina es especialmente activa frente a *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Claritromicina es bactericida para *Helicobacter pylori*, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a *Helicobacter Pylori* es mayor a pH neutro que a pH ácido.

Datos *in vitro* e *in vivo* (animales) demostraron que este antibiótico tiene una actividad significativa frente a dos especies de micobacterias clínicamente significativas: *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium leprae*.

Claritromicina ha mostrado también actividad frente a especies de *Actinomices*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Capnocytophaga* y algunos Bacteroides.

En el hombre se ha encontrado que el principal metabolito hepático 14-hidroxi-claritromicina tiene también actividad antibacteriana. La actividad sobre *Haemophilus influenzae* es el doble que la del fármaco original.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *Haemophilus influenzae*.



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos en el hombre son los siguientes:

Claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es aproximadamente del 50 %. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20.

A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70%.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis estando en un rango de 2 a 3 microgramos/ml con una dosis de 500 mg cada 12 horas. Cuando se realizó el ensayo microbiológico los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina.

Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 microgramos/ml para claritromicina y 0,6 microgramos /ml para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7 – 2,9 microgramos /ml y 0,83 – 0,88 microgramos /ml, respectivamente. La vida media oscila de 3 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg la vida media fue 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 horas para el metabolito. En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Después de la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38% de la dosis se excreta por la vía urinaria y el 40% se elimina por heces. Alrededor del 18% se excreta por orina sin modificar.

En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal.

Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

El comportamiento farmacocinético de claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por

micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales y la vida media se prolongó. En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día – 2.000 mg/día, en dos dosis, las concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 microgramos /ml y 5-10 microgramos /ml respectivamente.

Estos datos son consistentes con la farmacocinética no lineal de claritromicina.

#### *Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infección por Helicobacter pylori:*

En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg una vez al día se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo. Con este régimen de tratamiento las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15% respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol.

En equilibrio estacionario, las concentraciones de claritromicina en la mucosa gástrica, a las 6 horas de la administración de la dosis, fueron 25 veces superiores cuando se administró claritromicina con omeprazol que cuando se administró claritromicina sola. La concentración de claritromicina en tejido gástrico también fue 2 veces superior.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La dosis letal media de claritromicina fue mayor de 5g/kg en estudios realizados en ratas y ratones. Los perros fueron los animales más sensibles a claritromicina, tolerando 50 mg/kg/día durante 14 días, 10 mg/kg/día durante 1 a 3 meses y 4 mg/kg/día durante 6 meses sin efectos adversos. El primer órgano dañado por las dosis tóxicas fue el hígado en todas las especies. El desarrollo de hepatotoxicidad se detectó muy pronto en todas las especies por el aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La interrupción del tratamiento normalmente dio como resultado la vuelta a los valores normales.

En los estudios de teratogénesis y mutagénesis no se ha observado ninguna evidencia de teratogenicidad ni potencial mutagénico para claritromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Excipientes del núcleo:*

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa sódica (E468)

Povidona

Celulosa microcristalina (E460)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato magnésico (E572)

#### *Excipientes de la cubierta:*

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E533b)

Propilenglicol (E1520)

## **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se presentan en blisters de PVC/PVDC unidos a lámina de aluminio.

CLARITROMICINA ALMUS 500 mg: Cada envase contiene 14, 21 ó 500 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almus Farmacéutica, S.A.U.  
Marie Curie, 54  
08840 Viladecans (Barcelona), España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CLARITROMICINA ALMUS 500 mg comprimidos; N° Reg. 72873

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/10/2010  
Fecha de la renovación de la autorización: 15/10/2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2024