

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Krka 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de claritromicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película ovalados, biconvexos de color amarillo-marrón de 19,5 a 19,8 mm de largo y 10 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina Krka está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores, cuando estén causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Faringitis bacteriana.
- Neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Reagudización de bronquitis crónica.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada.
- Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes adultos, con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*, en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado y un medicamento para la curación de úlceras (ver sección 4.2).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis de Claritromicina Krka comprimidos recubiertos con película depende del tipo y gravedad de la infección y tiene que ser definida en cada caso por el médico.

Pacientes con infecciones del tracto respiratorio/ la piel y tejidos blandos

Adultos y adolescentes (12 años y mayores):

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos es de un comprimido de 250 mg, dos veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día. La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños menores de 12 años:

El uso de claritromicina comprimidos en niños menores de 12 años no se ha estudiado. Los ensayos clínicos en niños de 6 meses a 12 años se han realizado usando suspensión pediátrica de claritromicina. Por

ello, los niños menores de 12 años de edad deben usar suspensión pediátrica de claritromicina (granulado para suspensión oral).

Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con ulcera duodenal (Adultos):

La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días.

Terapia triple:

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día y amoxicilina 1000 mg dos veces al día.

Terapia triple:

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día y metronidazol 400 mg dos veces al día.

Terapia triple:

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, omeprazol 40 mg dos veces al día y amoxicilina 1000 mg dos veces al día o metronidazol 400 mg dos veces al día.

Terapia triple:

Claritromicina (500 mg) dos veces al día y amoxicilina 1000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg diarios.

Terapia dual:

Claritromicina (500 mg) tres veces al día, con 40 mg de omeprazol una vez al día. El estudio pivotal se realizó con omeprazol 40 mg una vez al día durante 28 días. Se han realizado estudios adicionales con omeprazol 40 mg una vez al día durante 14 días.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones nacionales para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Pacientes de edad avanzada: igual que en adultos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg al día o 250 mg dos veces al día en infecciones graves. El tratamiento no debe prolongarse más de 14 días en estos pacientes.

Forma de administración

El comprimido debe tragarse con suficiente cantidad de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

Claritromicina Krka puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Claritromicina Krka está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro antibiótico macrólido, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y midazolam oral (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes principios activos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que ello puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.4 y 4.5).

Claritromicina no se debe administrar a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o adquirida y documentada) o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo torsade de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

No se debe administrar claritromicina a pacientes con desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ticagrelor, ivabradina o ranolazina.

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

No se debe administrar concomitantemente claritromicina con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son en gran parte metabolizadas por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.5).

Al igual que con otros inhibidores potentes del CYP3A4, claritromicina no se debe usar en pacientes que estén tomando colchicina (ver sección 4.4 y 4.5).

Los pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal no deben usar claritromicina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.

No se debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, en particular durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina es metabolizada principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática. También se debe tener precaución al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

Se ha referido disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. Han sido notificados algunos casos de insuficiencia hepática fulminante (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido una enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y contacten con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito, o abdomen doloroso a la palpación.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida del paciente. Se han notificado también casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea leve hasta colitis que puede suponer una amenaza para la vida. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y esto puede conducir al crecimiento excesivo de *C. difficile*. La DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa historia médica, ya que se han notificado casos de DACD después de más de dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, en estos casos se debe considerar la interrupción

del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se deben realizar controles microbiológicos e iniciar un tratamiento adecuado. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se han producido notificaciones postcomercialización de toxicidad por colchicina con el uso concomitante de claritromicina con colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se notificaron muertes en algunos de estos pacientes (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y colchicina (ver sección 4.3).

Se aconseja tener precaución en cuanto a la administración concomitante de claritromicina con triazolobenzodiazepinas, tales como triazolam y midazolam (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución en el uso concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos. Se debe llevar a cabo la monitorización de la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Eventos cardiovasculares:

En pacientes tratados con macrólidos, incluyendo claritromicina, se ha observado la prolongación del intervalo QT, efectos reflejos de la repolarización cardíaca suponiendo un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes (ver sección 4.8). Debido al riesgo elevado de la prolongación del intervalo QT y a un aumento en el riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), el uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que toman astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina; en pacientes que tienen hipopotasemia; y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (ver sección 4.3).

Además, claritromicina debe usarse con precaución en los casos mostrados a continuación:

- Pacientes con enfermedad en la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca severa, alteraciones en la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes que estén tomando concomitantemente otros medicamentos asociados a prolongación del QT distintos de los que están contraindicados.

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 con los macrólidos, incluida la claritromicina. La consideración de estos hallazgos debe equilibrarse con los beneficios del tratamiento cuando se prescribe claritromicina.

Neumonía:

Debido a la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos cuando se prescriba claritromicina para tratar la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía adquirida en hospitales, claritromicina se debe utilizar en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos de leves a moderadas:

La mayoría de veces estas infecciones están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por ello es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos. En los casos en los que no se puedan utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como clindamicina, pueden ser los medicamentos de primera elección. Actualmente, sólo se considera el tratamiento con macrólidos en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, el acné vulgar, erisipela y en situaciones donde no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, púrpura de Henoch – Schonlein, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej. pustulosis exantemática generalizada aguda

(AGEP), Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), el tratamiento con claritromicina debe ser interrumpido inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento adecuado urgentemente.

Se debe administrar con precaución claritromicina cuando es administrada concomitantemente con medicamentos que inducen la enzima del citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

Está contraindicado el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones en las que el uso concomitante de claritromicina y estatinas no se pueda evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Se puede considerar el uso de estatinas que no sean dependientes del metabolismo por CYP3A (por ejemplo, fluvastatina) (ver sección 4.5).

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina:

El uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa. (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales:

Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra concomitantemente claritromicina con warfarina (ver sección 4.5). Se deben monitorizar el INR y el tiempo de protrombina frecuentemente mientras los pacientes estén tomando claritromicina y anticoagulantes orales concomitantemente (ver sección 4.5). 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).

Al igual que con otros antibióticos, el uso a largo plazo puede provocar una colonización con un aumento del número de bacterias no sensibles y hongos. Si se produce sobreinfección, se debe establecer una terapia apropiada.

Se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, como con lincomicina y clindamicina.

Sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por unidad de dosis; esto es; esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos de interacción entre fármacos

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban tomando claritromicina y cisaprida concomitantemente. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han visto efectos similares en pacientes que estaban tomando claritromicina y pimozida concomitantemente (ver sección 4.3).

Se han notificado casos en los que los macrólidos han alterado el metabolismo de terfenadina provocando un incremento en los niveles de terfenadina que ha sido ocasionalmente asociado con arritmias cardíacas

como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.3). En un estudio clínico con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y en una prolongación del intervalo QT que no condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Se han visto efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada (ver sección 4.3).

Midazolam oral

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el área bajo la curva (AUC) de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse. (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) debido a que estas estatinas son en gran parte metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa sus concentraciones en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis. Se han notificado casos de rhabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no puede evitarse, la terapia con lovastatina o simvastatina se debe suspender durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja existente de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina cuyo metabolismo no sea dependiente de CYP3A (por ejemplo, fluvastatina). Estos pacientes deben ser monitorizados 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).

Efectos de otros medicamentos sobre claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, la hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina conduciendo a una reducción de la eficacia terapéutica. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A4, el cual podría incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por claritromicina (ver también la información relevante del medicamento inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina resultó en un incremento de los niveles séricos de rifabutina, y una disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o se cree que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones de claritromicina en sangre; se requiere un ajuste de la dosis de claritromicina o la consideración de un tratamiento alternativo.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores potentes del sistema metabólico 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 exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina. Sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, se incrementaron. Debido a que 14-hidroxiclaritromicina ha reducido la actividad frente a *Mycobacterium avium complex* (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede ser alterada. Por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento de MAC.

Fluconazol

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

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas resultó en una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{\max} de claritromicina aumentó en un 31 %, la C_{\min} aumentó un 182 % y el AUC aumentó en un 77 % con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-hidroxiclaritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para claritromicina, no debe ser necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, deben considerarse los siguientes ajustes de dosis: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50 %. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75 %. La dosis de claritromicina mayor que 1 g/día no debe ser administrada concomitantemente con ritonavir.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal disminuida, cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir y saquinavir (ver sección siguiente, interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A

La administración concomitante de claritromicina, conocida por inhibir CYP3A, y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A, puede ser asociada con un aumento en la concentración de estos medicamentos que podría conducir a un incremento o prolongación tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos concomitantes del medicamento.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que reciben sustratos de CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

Se debe administrar claritromicina con precaución en pacientes que estén recibiendo un tratamiento con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima de CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato es completamente metabolizado por esta enzima. Se deben tener en cuenta ajustes de la dosis, y cuando sea posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos

metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén tomando concomitantemente claritromicina. Se conoce o se cree que los siguientes fármacos o clases de fármacos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Los medicamentos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, 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

Se han referido informes postcomercialización de casos de torsade de pointes que han sucedido con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben realizar electrocardiogramas para monitorizar la prolongación del intervalo QT durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitorizados durante el tratamiento con claritromicina.

Se han referido informes de postcomercialización de casos de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, se deben monitorizar los niveles de glucosa en sangre durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Hidroxicloroquina y cloroquina

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

Medicamentos hipoglucemiantes orales/Insulina

Con ciertos medicamentos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda la monitorización de la glucosa.

Omeprazol

Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omeprazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron (C_{max} , 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 en 24h 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 concomitante de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los ensayos clínicos indicaron que hubo un modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) aumento de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina, cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina. Puede ser necesario considerar la reducción de dosis.

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en su 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, tales como claritromicina, en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado junto con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumento 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam. Si se administra concomitantemente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de midazolam por vía oromucosal la cual podría evitar la eliminación pre-sistémica del medicamento, dará un resultado similar a la observada después de la administración de midazolam intravenoso en lugar de la administración oral. 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 de interacciones medicamentosas postcomercialización y efectos en el Sistema Nervioso Central (por ejemplo, somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Corticosteroides

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

Otras interacciones de medicamentos

Colchicina

La colchicina es un sustrato tanto para la isoenzima CYP3A como para el transportador de eflujo, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la isoenzima CYP3A y la Pgp. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la Pgp y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina (ver sección 4.3 y 4.4).

Aminoglucósidos

Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos (ver sección 4.4).

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la Pgp. Cuando se administra junto con claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización 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 oral con claritromicina y zidovudina, usado para pacientes adultos infectados por VIH, puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, para evitar esta interacción en gran medida se recomienda espaciar la administración de las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con VIH que estén tomando claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina es administrada por infusión intravenosa.

Fenitoína y valproato

Se han notificado casos espontáneos o publicados de las interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina con fármacos que no se conoce que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomienda realizar controles de los niveles séricos para estos medicamentos cuando se administran de forma concomitante con claritromicina. Se han notificado casos de 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 un aclaramiento de creatinina < 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 concomitante con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se aconseja tener precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y los bloqueantes de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina así como la de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a esta interacción. Se han visto casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que estaban tomando claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, y producen una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser estrechamente monitorizados para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto saquinavir 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) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y C_{max} en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177 % y 187 % mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{max} de claritromicina fueron aproximadamente un 40 % mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las

cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, deben tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina. (ver sección 4.5: Ritonavir).

Debe advertirse a los pacientes que toman anticonceptivos orales que si se produce diarrea, vómitos o sangrado intermenstrual, existe la posibilidad de un fallo anticonceptivo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de claritromicina para su uso durante el embarazo. Basándose en varios estudios obtenidos de ensayos en animales, y la experiencia en humanos, no se puede excluir la posibilidad de 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 lo tanto, no se aconseja su uso durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de claritromicina para su uso durante la lactancia. Claritromicina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna. 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.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de claritromicina en la fertilidad en humanos. En ratas, los datos limitados disponibles no indican ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de realizar 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 frecuentes y comunes relacionadas con la terapia de claritromicina tanto para adultos como para la población pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver subsección b de la sección 4.8).

No hubo diferencia significativa en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones preexistentes micobacterianas.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla es una recopilación de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización para claritromicina comprimidos de liberación inmediata, gránulos para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones adversas que se consideran posibles para claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencia de acuerdo a lo siguiente:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raros ($< 1/10.000$)
- *Frecuencia no conocida* (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad pudo ser evaluada.

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida * |
|---|----------------|-----------------------------|---|--|
| Infecciones e infestaciones | | | Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal | Colitis pseudomembranosa, erisipela |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴ | Agranulocitosis, trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones anafilácticas ¹ , hipersensibilidad | Reacciones anafilácticas, angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Anorexia, disminución del apetito | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio | Ansiedad, nerviosismo ³ | Psicosis, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas, manía |
| Trastornos del sistema nervioso | | Disgeusia, cefalea, | Pérdida de conocimiento ¹ , disquinesia ¹ , mareo, somnolencia ⁵ , temblor | Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo, alteración de la audición, acúfenos | Pérdida de audición |
| Trastornos cardiacos | | | Paro cardíaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, extrasístole ¹ , palpitaciones | Torsade de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular |
| Trastornos vasculares | | Vasodilatación ¹ | | Hemorragia ⁸ |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹ | |

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida * |
|--|--|---|--|---|
| Trastornos gastrointestinales | | Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal | Esofagitis ¹ , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia | Pancreatitis aguda, coloración de la lengua, coloración de los dientes |
| Trastornos hepatobiliares | | Cambios en las pruebas de la función hepática | Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de gamma-glutamilttransferasa ⁴ | Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción cutánea, hiperhidrosis | Dermatitis vesicular ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³ | Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (por ejemplo, la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ , necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ² | Rabdomiólisis ^{2, 6} , miopatía |
| Trastornos renales y urinarios | | | Aumento de creatinina en sangre ¹ , aumento de urea en sangre | Insuficiencia renal, nefritis intersticial |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Flebitis en el lugar de inyección ¹ | Dolor en el lugar de inyección ¹ , inflamación en el lugar de inyección ¹ | Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴ | |

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida * |
|-------------------------------------|----------------|------------|--|---|
| Exploraciones complementarias | | | Cociente albúmina/globulina anormal ¹ , incremento de fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , incremento de lactato deshidrogenasa ⁴ | Aumento de INR, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina |

- ¹ Reacción adversa notificada solo para la formulación de polvo para solución inyectable.
² Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada.
³ Reacción adversa notificada solo para la formulación de gránulos para suspensión oral.
⁴ Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata.
^{5,6} Ver sección c).

* *Ya que estas reacciones adversas se han reportado voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible siempre estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. La exposición de los pacientes se estima mayor de 1 billón de días de pacientes tratados con claritromicina.*

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas: flebitis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso e inflamación en el lugar de inyección, son específicos de la formulación de claritromicina intravenosa.

En algunos casos de rabdomiólisis, claritromicina se administró concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

Se han notificado tras la comercialización interacciones de medicamentos y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central (ver sección 4.5).

Se han notificado casos raros de aparición de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales ocurrieron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcional con tiempos acortados del tránsito gastrointestinal. En varios informes, los residuos de comprimidos han aparecido en casos de diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten la aparición de residuos de comprimidos en las heces y no experimenten ninguna mejora en su enfermedad cambien a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo, suspensión) o cambiar a otro antibiótico.

Poblaciones especiales: reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección e).

d. Población pediátrica

Se han realizado ensayos clínicos usando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, niños menores de 12 años de edad deben usar claritromicina en suspensión pediátrica.

Se espera que el tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean los mismos que en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos tratados con las dosis superiores de claritromicina durante largos periodos de tiempo para las infecciones por micobacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad VIH o las enfermedades relacionadas.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del sabor, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastorno de la audición, aumento de transaminasa glutámico-oxalacético (SGOT) y transaminasa glutámico-pirúvica

(SGPT). Otras reacciones adversas poco frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron comparables para los pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero fueron generalmente alrededor de 3 a 4 veces más frecuentes para aquellos pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunodeprimidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2 % al 3 % de estos pacientes que recibieron 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados. Incidencias ligeramente mayores de valores anormales fueron notificados para pacientes que recibían una dosis de 4.000 mg diarios en todos los parámetros excepto los niveles de leucocitos.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de claritromicina y mostró estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Tratamiento:

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben ser tratadas eliminando rápidamente el medicamento no absorbido y aplicando medidas de apoyo. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean afectados apreciablemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico; macrólidos, código ATC: J01FA09.

Mecanismo de acción

Claritromicina es un antibiótico derivado del grupo de antibióticos macrólidos. Ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias sensibles, previniendo la traslocación de los aminoácidos activados. Inhibe la síntesis intracelular proteica de las bacterias sensibles.

El metabolito 14-hidroxilado de claritromicina, producto del metabolismo del compuesto parental, también tiene actividad antimicrobiana. El metabolito es menos activo que el compuesto parental para la mayoría de organismos, incluyendo el género *Mycobacterium* spp. Una excepción es *H. influenzae*, en cuyo caso el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto parental.

Microbiología

Claritromicina es normalmente activa frente a los siguientes microorganismos *in vitro*:

| |
|---|
| Especies habitualmente sensibles |
| Microrganismos aerobios Gram-positivos |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |

| |
|--|
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (Estreptococo Grupo A beta-hemolítico) |
| <i>Streptococcus viridans</i> |
| <i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> |
| Microrganismos aerobios Gram-negativos |
| <i>Bordetella pertussis</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Helicobacter pylori</i> |
| <i>Campylobacter jejuni</i> |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Legionella</i> spp. |
| Microrganismos anaerobios |
| <i>Clostridium perfringens</i> |
| <i>Bacterioides fragilis</i> (susceptible a macrólidos) |
| <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp. |
| <i>Propionibacterium acnes</i> |
| Otros microorganismos |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| <i>Mycobacterium</i> spp. |

Claritromicina tiene actividad bactericida frente a varias cepas bacterianas. Estos organismos incluyen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H.pylori* y *Campylobacter* spp.

Puntos de corte

El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) ha establecido los siguientes puntos de corte.

| Patógenos | Puntos de corte (CMI, mg/l) | |
|---|-----------------------------|--------------------|
| | Sensible (\leq) | Resistente ($>$) |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 1 mg/l | 2 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus grupo viridans</i> | EI | EI |
| <i>Haemophilus</i> spp. | 1 mg/l | 32 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |

¹ Los puntos de corte se han determinado principalmente basándose en los valores límite epidemiológicos (ECOFFs), que distinguen las colonias salvajes de aquellas que reducen la sensibilidad.

«EI» indica que no hay suficientes evidencias de que la especie en cuestión sea una buena diana para el tratamiento con el medicamento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

H. pylori se asocia con la enfermedad ácido péptica, incluyendo úlcera duodenal y úlcera gástrica en la que aproximadamente el 95 % y el 80 % de los pacientes, respectivamente, están infectados con el agente.

H. pylori también está implicado como un factor de contribución importante en el desarrollo de la úlcera gástrica y en tales pacientes. La claritromicina se ha utilizado en un pequeño número de pacientes en otros regímenes de tratamiento. Las posibles interacciones cinéticas no se han investigado a fondo. Estos regímenes incluyen: Claritromicina y omeprazol más tinidazol; claritromicina más tetraciclina, salicilato de bismuto y ranitidina; claritromicina más ranitidina sola.

Los estudios clínicos usando varios diferentes regímenes de erradicación del *H. pylori* han demostrado que la erradicación de *H. pylori* evita la recurrencia de la úlcera.

Absorción

Claritromicina se absorbe rápidamente y con facilidad en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de claritromicina comprimidos. El metabolito 14-hidroxiclaritromicina microbiológicamente activo se forma por metabolismo de primer paso. La claritromicina se puede administrar independientemente de las comidas ya que los alimentos no afectan la biodisponibilidad de los comprimidos de claritromicina. La comida retrasa ligeramente el inicio de la absorción de la claritromicina y la formación de la 14-hidroximetabolito. La farmacocinética de la claritromicina son no lineales; Sin embargo, el estado de equilibrio se alcanza dentro de los 2 días de dosificación.

Distribución

Cuando claritromicina 500 mg se administra tres veces al día, las concentraciones plasmáticas de claritromicina se aumentan con respecto a la 500 mg dos veces la dosificación diaria. Claritromicina proporciona concentraciones en los tejidos, que son varias veces superiores a los niveles circulantes del medicamento. Se han encontrado niveles altos en las amígdalas y el tejido pulmonar. La claritromicina se une un 80 % a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y el tejido gástrico son mayores cuando claritromicina se administra conjuntamente con omeprazol que cuando claritromicina se administra solo.

Metabolismo y eliminación

A 250 mg b.i.d. el 15-20 % del fármaco se excreta sin cambios en la orina. Con 500 mg b.i.d. al día la excreción urinaria es mayor (aproximadamente 36 %). El 14-hidroxiclaritromicina es el principal metabolito urinario y representa el 10-15 % de la dosis. La mayor parte del resto de la dosis se elimina en las heces, principalmente por la bilis. El 5-10 % del compuesto parental se recupera de las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda de ratón y rata, la dosis letal media fue mayor que la dosis más alta posible para la administración (5 g/kg). En los estudios de dosis repetidas, toxicidad estaba relacionada con la dosis, duración del tratamiento y de las especies. Los perros eran más sensibles que los primates o ratas. Los principales signos clínicos a dosis tóxicas incluyen vómitos, debilidad, reducción del consumo de alimentos y aumento de peso, la salivación, la deshidratación y la hiperactividad. En todas las especies el hígado era el principal órgano afectado a dosis tóxicas. La hepatotoxicidad era detectable por la temprana elevación de las pruebas de función hepática. La interrupción del medicamento generalmente resultaba daba lugar a un retorno a o hacia resultados normales. Otros tejidos menos afectados comúnmente incluyen el estómago, timo y otros tejidos linfoides y los riñones. A dosis próximas terapéuticas, inyección conjuntival y lagrimeo se produjo sólo en los perros. A una dosis masiva de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidades y/o edema de la córnea.

Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad

Los estudios realizados en ratas a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (dosis más alta asociada con toxicidad renal manifiesta) no demostraron evidencia de efectos adversos relacionados con la claritromicina sobre la fertilidad masculina. Esta dosis corresponde a una dosis equivalente humana (DEH) de

aproximadamente 5 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) en mg/m² para un individuo de 60 kg.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas hembras han demostrado que una dosis diaria de 150 mg/kg /día (la dosis más alta probada) no causó efectos adversos en el ciclo del celo, la fertilidad, el parto y el número y la viabilidad de la descendencia. Los estudios de teratogenicidad oral en ratas (Wistar y Sprague-Dawley), conejos (blanco de Nueva Zelanda) y monos cinomolgos no lograron demostrar ninguna teratogenicidad de la claritromicina en las dosis más altas probadas hasta 1,5, 2,4 y 1,5 veces la DHMR en una base de mg/m² en las especies respectivas.

Sin embargo, un estudio similar en ratas Sprague-Dawley indica una baja incidencia (6 %) de anomalías cardiovasculares, que parecía ser debido a la expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios en ratones revelaron una incidencia variable (3–30 %) de paladar hendido ~ 5 veces la DMR en mg/m² para un individuo de 60 kg. La pérdida embrionaria se observó en monos, pero sólo a niveles de dosis que eran claramente tóxicos para las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Povidona (K-30)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Talco
Ácido esteático

Recubrimiento

Dioxido de titanio (E171)
Hipromelosa
Hidroxipropil celulosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente (PVC/PVDC//lámina de Aluminio): 7, 10, 14, 16, 20 o 21 comprimidos recubiertos con película en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere precauciones especiales de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501
Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81714

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

Fecha de la primera autorización: 03/02/2017

Fecha de la última renovación: 20/10/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>