

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Claritromicina Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de claritromicina  
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

250 mg:

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, ovalados, biconvexos y marcados con “C1” en una cara del comprimidos. Los comprimidos tienen una longitud de 14,90 mm y una anchura de 7,10 mm.

500 mg:

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, ovalados, biconvexos y marcados con una “C” en una cara y “2” en la otra del comprimido. Los comprimidos tienen una longitud de 18,60 mm y una anchura de 8,85 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina Accord está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina en pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos beta-lactámicos o cuando los antibióticos beta-lactámicos pudieran ser inapropiados por otras razones (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Faringitis estreptococcica.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente)
- Neumonía adquirida en la comunidad de gravedad leve a moderada.
- Infecciones cutáneas e infecciones del tejido blando de gravedad leve a moderada (ejemplo: Impétigo, erisipela, eritrasma).
- En combinación con un adecuado tratamiento antibacteriano y un tratamiento apropiado para la úlcera gástrica en la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori* (ver sección 4.2). Esta indicación está restringida a adultos solamente.

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

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

La dosificación de Claritromicina Accord depende del tipo y la gravedad de la infección y debe ser determinada en todo caso por su médico.

### Adultos

- Dosis estándar: La dosis habitual es de 250 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche).
- Tratamiento con dosis altas (infecciones graves): La dosis habitual puede ser incrementada a 500 mg dos veces al día en infecciones graves.

Adolescentes iguales o mayores a 12 años: Como los adultos.

### Niños menores de 12 años

El uso de Claritromicina Accord no está recomendada para niños menores de 12 años. Para niños menores de 12 años se dispone de una forma de dosificación apropiada (Suspensión Pediátrica).

### Erradicación de Helicobacter pylori en adultos

En pacientes con úlceras gastroduodenales causadas por *H. pylori*, se administra claritromicina como parte de la terapia triple de primera línea en una dosis de 500 mg dos veces al día. Se deben considerar las recomendaciones oficiales para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

### Pacientes de edad avanzada

Como los adultos.

### Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe tener precaución cuando se administra claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3 y sección 4.4)

### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con deterioro de la función renal, con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, por ejemplo, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. No se debe continuar con el tratamiento durante más de 14 días en estos pacientes.

### Duración del tratamiento

La duración de la terapia con claritromicina depende de la condición clínica del paciente, del tipo y de la gravedad de la infección. En cada caso, la duración de la terapia debe ser determinada por el médico.

- La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.
- El tratamiento debe continuarse al menos durante 2 días después de que los síntomas hayan disminuido.
- En las infecciones estreptocócicas  $\beta$ -hemolíticas, la duración de la terapia debe ser de al menos 10 días para prevenir complicaciones como fiebre reumática y glomerulonefritis.

### Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). Claritromicina Accord puede ser administrada independientemente de las comidas.

## 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro antibiótico macrólido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de Claritromicina y las siguientes sustancias activas está contraindicada (ver sección 4.5):

- Alcaloides del cornezuelo de centeno (p.ej. ergotamina o dihidroergotamina), ya que puede provocar toxicidad por cornezuelo.
- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver sección 4.4 y 4.5).
- Midazolam oral.
- Colchicina.
- Ticagrelor, ivabradina o ranolazina.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que son metabolizados extensamente por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) (ver sección 4.4) debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con lomitapida (ver sección 4.5).

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

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

Claritromicina no debe utilizarse en pacientes que sufren de insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La selección de claritromicina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de usar un agente antibacteriano macrólido basándose en un diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a claritromicina u otros macrólidos. En áreas con una alta incidencia de resistencia a la eritromicina A, es especialmente importante tener en cuenta la evolución del patrón de sensibilidad a la claritromicina y otros antibióticos. En cuanto a otros macrólidos, se han notificado altas tasas de resistencia a *Streptococcus pneumoniae* para claritromicina en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*. En la faringitis bacteriana, el uso de claritromicina sólo se recomienda en los casos en los que no sea posible la terapia de primera línea con beta-lactámicos.

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 se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática.

Han sido notificados algunos casos de insuficiencia hepática fulminante (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido la 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 sensibilidad en el abdomen.

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 moderada hasta colitis que puede poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y esto puede conducir al crecimiento excesivo de *C. difficile*. La diarrea asociada a *C. difficile* 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 diarrea asociada a *C. difficile* 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 y un adecuado inicio de tratamiento. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se ha descrito exacerbación de los síntomas de miastenia gravis en pacientes que recibieron tratamiento con claritromicina (ver sección 4.8).

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. La monitorización de la función vestibular y auditiva debe realizarse durante y después del tratamiento.

### **Acontecimientos cardiovasculares**

La repolarización cardíaca prolongada y el intervalo QT, que conllevan un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, se han observado en el tratamiento con macrólidos, incluida la claritromicina (ver sección 4.8). Por lo tanto, como las siguientes situaciones pueden llevar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluida torsade de pointes), la claritromicina debe usarse con precaución en los siguientes pacientes;

- Pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante
- Claritromicina no debe administrarse a pacientes con hipomagnesemia o hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que toman concomitantemente con otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. (ver sección 4.5).
- La administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfendina está contraindicada (ver sección 4.3).
- Claritromicina no debe utilizarse en pacientes con prolongación QT congénita o adquirida y documentada o con 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 con macrólidos, incluida la claritromicina. Cuando se recete claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

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

**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, ambos, pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, 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* (eritrasma), 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, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p.ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Steven-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, DRESS y púrpura Henoch-Schonlein, el tratamiento con claritromicina debe ser interrumpido inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento adecuado urgentemente.

Medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4:

Claritromicina debe administrarse con precaución cuando se 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 rabdomiolisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

En 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. 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).

Debe elegirse el uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para tratar la infección por *H.pylori* en función de las resistencias a los medicamentos.

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.

**Claritromicina Accord contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; 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:**

Cisaprida, pimozida, astemizol, domperidona 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 ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmos 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).

Colchicina: dado que colchicina es un sustrato tanto para CYP3A como para el transportador de eflujo, la P-glicoproteína (Pgp), se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Si se administra junto con claritromicina, puede aumentar la exposición a colchicina, lo que aumenta sus efectos adversos con resultados potencialmente mortales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática que también utilizan un inhibidor de la glucoproteína-P o un inhibidor fuerte de la CYP3A (ver sección 4.3 y 4.4).

#### 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 completamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa sus concentraciones en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se han notificado casos de rhabdomiolisis 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.

#### ***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<sub>min</sub>) 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.

#### Anticoagulantes orales

La administración simultánea de claritromicina con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumentos en la actividad anti-coagulante oral en pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución de los macrólidos al aumento del INR (ratio normalizado internacional). Se recomienda que el INR se monitorice con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de macrólidos con un agente anticoagulante oral".

#### 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<sub>max</sub> de claritromicina aumento en un 31%, la C<sub>min</sub> aumentó un 182% y el AUC aumento 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 1g/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. 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, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, 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.

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

#### Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los anticoagulantes orales de acción directa dabigatrán y edoxaban son un sustrato 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).

#### Medicamentos hipoglucemiantes orales/Insulina

El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales y / o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. 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.

#### 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.

#### 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<sub>max</sub>, AUC 0-24 y t<sub>1/2</sub> aumentaron un 30%, 89% y 34% respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24h fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafil y vardenafil

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, tadalafil o vardenafil probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafil y vardenafil 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 y 7 veces después de la administración oral. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra concomitantemente 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 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.

### **Otras interacciones de medicamentos:**

#### Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. 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.

#### 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.

#### 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.

### **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 bloqueadores 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<sub>max</sub> en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C<sub>max</sub> 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.

#### Verapamilo

Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y verapamilo.

Se ha demostrado que la claritromicina no interactúa con los anticonceptivos orales.

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

### **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.

Los datos de estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo para los seres humanos es desconocido.

#### Lactancia

Claritromicina y su metabolito activo se excretan en 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. La diarrea y la infección por hongos de las membranas mucosas podría ocurrir en el lactante, por lo que la lactancia podría tener que ser interrumpida. Se debe considerar la posibilidad de sensibilización. El beneficio del tratamiento de la madre debe ser sopesado contra el riesgo potencial para el bebé.

#### Fertilidad

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

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

No existen datos respecto al efecto de claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posible aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que puede ocurrir con el medicamento, se debe tener en cuenta antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas.

### **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* ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ) y *frecuencia no conocida* (reacciones adversas detectadas a partir de la experiencia postcomercialización; 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.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infección <sup>3</sup> , infección vaginal	Colitis Pseudomembranosa, erisipelas, eritrasma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico <sup>5</sup>			Reacción anafilácticoide <sup>1</sup> , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	Hipoglucemia <sup>6</sup>
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo <sup>3</sup> ,	Psicosis, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento <sup>1</sup> , disquinesia <sup>1</sup> , mareo, somnolencia <sup>7</sup> , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, Miastemia gravis (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, alteración de la audición, acúfenos	Pérdida de audición
Trastornos cardiacos			Paro cardíaco <sup>1</sup> , fibrilación auricular <sup>1</sup> , prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma <sup>8</sup> , extrasístoles <sup>1</sup> , palpitaciones	Torsade de pointes <sup>8</sup> , taquicardia ventricular <sup>8</sup> , fibrilación ventricular

Trastornos vasculares		Vasodilatación <sup>1</sup>		Hemorragia <sup>9</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolismo pulmonar <sup>1</sup>	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea <sup>10</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis <sup>1</sup> , enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>2</sup> , gastritis, proctalgia <sup>2</sup> , estomatitis, glositis, distensión abdominal <sup>4</sup> , estreñimiento, sequedad de boca, eructación, flatulencias	Pancreatitis aguda, coloración de la lengua, coloración de los dientes <sup>13</sup>
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las pruebas de la función hepática	Colestasis <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , aumento alanina aminotransferasa, aumento aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa <sup>4</sup>	Insuficiencia hepática <sup>11</sup> , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis vesicular <sup>1</sup> , prurito, urticaria, erupción maculopapuloso <sup>3</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>5</sup> , erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, purpura Henoch-Schönleins, , pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares <sup>3</sup> , rigidez musculoesquelética <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	Rabdomiólisis <sup>2,12</sup> , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre <sup>1</sup> , aumento de urea en sangre <sup>1</sup>	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Flebitis en el lugar de inyección <sup>1</sup>	Dolor en el lugar de inyección <sup>1</sup> , inflamación en el lugar de inyección <sup>1</sup>	Malestar <sup>4</sup> , pirexia <sup>3</sup> , astenia, dolor torácico <sup>4</sup> , escalofríos <sup>4</sup> , fatiga <sup>4</sup>	
Exploraciones complementarias			Cociente albúmina/globulina anormal <sup>1</sup> , incremento de fosfatasa alcalina en sangre <sup>4</sup> , incremento de lactasa deshidrogenasa <sup>4</sup>	Aumento de INR <sup>9</sup> , prolongación del tiempo de protombina <sup>9</sup> , color anormal de la orina

<sup>1</sup> Reacción adversa notificada solo para la formulación de polvo para solución inyectable.

<sup>2</sup> Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada.

<sup>3</sup> *Reacción adversa notificada solo para la formulación de gránulos para suspensión oral.*

<sup>4</sup> *Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata.*

<sup>5,8,10,11,12</sup> *Ver sección 4.8 a)*

<sup>6,7,9</sup> *Ver sección 4.8 c)<sup>13</sup> Coloración de los dientes generalmente es reversible mediante asistencia de higiene dental.*

### **c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

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 específicas de la formulación de claritromicina intravenosa.

En raras ocasiones, se han descrito casos de insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades subyacentes graves y / o medicación concomitantes (ver sección 4.4).

Se debe prestar especial atención a la diarrea ya que se han registrado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en la gravedad de la diarrea: de leve a colitis mortal. (Ver sección 4.4)

En caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, como la anafilaxia, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse urgentemente un tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

Como con otros macrólidos, la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y *torsade de pointes* se han producido raramente con claritromicina (Ver secciones 4.4 y 4.5).

Se han registrado casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina. La gravedad de la colitis pseudomembranosa podría variar de leve a poner en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de agentes antibacterianos (ver sección 4.4).

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

Se han notificado informes postcomercialización de intoxicación por colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o pacientes con insuficiencia renal, algunos de ellos con desenlace fatal (ver secciones 4.4 y 4.5).

Ha habido informes raros de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes con hipoglucemiantes orales concomitantes o insulina (ver sección 4.4 y 4.5).

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).

Existe un riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas en el INR y el tiempo de protrombina cuando la claritromicina se coadministra con warfarina. El INR y los tiempos de protrombina deben ser monitorizados con frecuencia mientras los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente (ver sección 4.4 y 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. Poblaciones pediátricas***

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

#### ***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 ó 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 de intoxicación

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

##### Tratamiento de la intoxicación

No existe un antídoto específico para la sobredosis de claritromicina. Los niveles séricos de claritromicina no pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben ser tratadas con lavado gástrico y medidas de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos; código ATC: J01FA09.

#### Mecanismo de acción

Claritromicina es un derivado semisintético de eritromicina A. Claritromicina ejerce su acción antibacteriana interfiriendo en la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal. Es altamente potente contra una amplia variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de claritromicina son generalmente dos veces más bajas que las CMI de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxclaritromicina tiene también actividad antimicrobiana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la de la sustancia madre, excepto para *H. influenzae* donde el metabolito 14-hidroxclaritromicina es dos veces más activo que la sustancia madre.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Claritromicina es ampliamente distribuida en los tejidos y fluidos corporales. Debido a la alta penetración tisular, las concentraciones intracelulares son más altas que las concentraciones séricas.

Los principales parámetros farmacodinámicos para predecir la actividad de los macrólidos no se han establecido de manera concluyente. El tiempo por encima de la CMI (T/CMI) es el mejor factor determinante para la eficacia de la claritromicina. Debido a que las concentraciones de claritromicina en los tejidos del pulmón y líquido de los tejidos epiteliales llegan a superar las concentraciones máximas plasmáticas, el uso de los parámetros basados en las concentraciones plasmáticas es insuficiente para predecir con exactitud la respuesta para las infecciones respiratorias.

#### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la mutación de la diana específica del antibiótico o están basados en la mutación y/o la bomba de expulsión del antibiótico. El desarrollo de la resistencia puede ser mediado vía cromosomas o plásmidos, ser inducido o existir adicionalmente. La resistencia bacteriana a los macrólidos genera enzimas que conducen a la metilación de la adenina residual en el ARN ribosómico y consecuentemente a la inhibición de la unión del antibiótico al ribosoma. Los organismos resistentes a macrólidos tienen generalmente resistencia cruzada a lincosamidas y Estreptogramina B basada en metilación del lugar de unión ribosomal. Claritromicina también se encuentra entre los inductores potentes de esta enzima. Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática inhibiendo la peptidil transferasa de los ribosomas.

Existe una resistencia cruzada completa entre claritromicina, eritromicina y azitromicina. *Staphylococcus* resistente a meticilina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina son también resistentes a los macrólidos como claritromicina.

#### Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios de interpretación de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Europeo del Antibiograma (EUCAST) para claritromicina y se enumeran aquí: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es deseable conocer información local sobre resistencias, particularmente cuando se trata de

infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencias es tal que la utilidad del fármaco es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

<b>Especies normalmente sensibles</b>
<b>Microorganismos aeróbicos Gram-positivos</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Grupo F
<b>Microorganismos aeróbicos Gram-negativos</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Microorganismos anaeróbicos</b>
<i>Clostridium</i> spp. diferente de <i>C. difficile</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamyphila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b>Microorganismos aeróbicos Gram-positivos</b>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metilín -sensible y metilín-resistente <sup>+</sup> )
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Streptococcus</i> Grupo A*, B, C, G
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>*+</sup>
<b>Microorganismos aeróbicos Gram-negativos</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Microorganismos anaeróbicos</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Microorganismos resistentes inherentemente</b>
<b>Microorganismos aeróbicos Gram-negativos</b>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Microorganismos anaeróbicos</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# = 10% de resistencia en al menos un país de la Unión Europea.

\* Ha sido demostrada la relación de especies contra eficacia en estudios clínicos (sensibilidad)

+ Indica las especies para las que se ha visto una alta resistencia (por ejemplo, mayor de 50%) en una o más áreas/países/regiones de la UE.

§ Se establecieron los puntos de corte de los macrólidos y antibióticos relacionados para clasificar el tipo salvaje *H. influenzae* como intermediario.

Otra información

La sensibilidad y resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* spp. a claritromicina puede predecirse a partir de pruebas con eritromicina.

La mayor experiencia clínica disponible de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados indica que claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con otro antibiótico por ejemplo, amoxicilina o metronidazol y por ejemplo, con omeprazol (administrado en niveles aprobados) durante 7 días logra alcanzar > 80% de tasa de erradicación de *H.pylori* en pacientes con úlcera gastroduodenal. Como se esperaba, tasas de erradicación significativamente menores fueron observadas en pacientes con una línea de base de resistencia a metronidazol de cepas de *H.pylori* aisladas. Por lo tanto, se deben considerar tanto la información local sobre la prevalencia de la resistencia como las pautas terapéuticas locales en la elección de un régimen de combinación apropiado para la terapia de erradicación de *H.pylori*. Por otra parte, en los pacientes con infección persistente, el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un agente antimicrobiano se debe tener en cuenta para un nuevo esquema de tratamiento.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Claritromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal-primera en el yeyuno-pero sufre un extenso metabolismo de primer paso después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de claritromicina 250 mg es aproximadamente del 50%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción pero no afectan a la biodisponibilidad. Por lo tanto, los comprimidos de claritromicina pueden ser administrados independientemente de las comidas. Debido a su estructura química (6-O-Metileritromicina), claritromicina es bastante resistente a la degradación por el ácido del estómago. Se observaron unos niveles plasmáticos máximos de claritromicina de 1-2 µg/ml en adultos después de la administración oral de 250 mg dos veces al día. Después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día el nivel plasmático máximo fue de 2,8 µg/ml.

Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día, el metabolito 14-hidroxiclaritromicina microbiológicamente activo alcanza niveles plasmáticos máximos de 0,6 µg/ml. El estado estacionario se alcanza después de 2 días de tratamiento.

### Distribución

Claritromicina penetra bien en los diferentes compartimentos con un volumen de distribución estimado de 200-400 l. Claritromicina proporciona concentraciones en algunos tejidos que son varias veces mayor que los niveles circulantes del medicamento. Se han encontrado niveles incrementados en amígdalas y tejido pulmonar. Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica.

Claritromicina se une aproximadamente un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

### Biotransformación y eliminación

La claritromicina se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado con el sistema citocromo P450. El metabolismo implica principalmente N-desalquilación, oxidación e hidroxilación estereoespecífica en la posición C14.

La farmacocinética de la claritromicina no es lineal debido a la saturación del metabolismo hepático en altas dosis. La semivida de eliminación aumentó de 2-4 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día a 5 horas después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día. La vida media del metabolito 14-hidroxi activo oscila entre 5 a 6 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

Después de la administración oral de claritromicina radioactiva se encontró 70-80% de la radiactividad en las heces. Aproximadamente el 20-30% de claritromicina se recoge como sustancia activa sin cambios en la orina. Esta proporción aumenta cuando se aumenta la dosis. La insuficiencia renal aumenta los niveles de claritromicina en plasma si la dosis no disminuye.

El aclaramiento plasmático total se ha estimado en aproximadamente 700 ml / min, con una depuración renal de aproximadamente 170 ml / min.

#### Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: cuando existe una función renal reducida se incrementan los niveles plasmáticos de claritromicina y del metabolito activo.

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

En estudios de 4 semanas en animales, se encontró que la toxicidad de claritromicina estaba relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. En todas las especies, los primeros signos de toxicidad fueron observados en el hígado, en el cual las lesiones se vieron después de 14 días en perros y monos. Los niveles sistémicos de exposición, relacionados con esta toxicidad, no se conocen con detalle, pero las dosis tóxicas (300 mg/kg/día) fueron claramente mayores que las dosis terapéuticas recomendadas para humanos. Otros tejidos afectados incluyen el estómago, timo y otros tejidos linfáticos así como los riñones. A dosis cercanas a las terapéuticas aparecieron signos de inyección conjuntival y lagrimeo solo en perros. A una dosis de 400 mg/kg/día algunos perros y monos desarrollaron opacidad corneal y/o edema. Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que la claritromicina no tenía potencial genotóxico. No se observaron efectos mutagénicos en ensayos *in vitro* e *in vivo* con claritromicina.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron que la administración de claritromicina 2 veces superior a la dosis clínica en conejos (IV) y 10 veces la dosis clínica en monos (vía oral) resultaron en un aumento de la incidencia de aborto espontáneo. Estas dosis fueron relacionadas con toxicidad materna. No se vieron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad en estudios en ratas. Se observaron malformaciones cardiovasculares en ratas tratadas con dosis de 150 mg/kg/día.

En ratones a dosis 70 veces superiores la dosis clínica apareció fisura palatina con una incidencia variable (3-30%).

Se ha encontrado claritromicina en la leche de animales lactantes.

En ratas y ratones de 3 días de edad, los valores de DL50 (dosis letal 50) fueron aproximadamente la mitad que aquellas en animales adultos. Animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similar a los animales más maduros aunque mejoró la nefrotoxicidad en ratas neonatales según se ha notificado en algunos estudios. Se han encontrado también ligeras disminuciones en eritrocitos, plaquetas y leucocitos en animales jóvenes.

No se ha evaluado la carcinogenicidad de claritromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### **Núcleo comprimido:**

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica

Povidona K30

Talco (E553b)

Sílice colidal anhidra

Estearato de magnesio (E470b)

Ácido esteárico 50

#### **Recubrimiento:**

Amarillo Opadry contiene:

Hipromelosa 2910 (5mPa.s) (E464)

Propilenglicol (E1520)

Dióxido de titanio (E171)

Vanilina

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Talco (E553b)  
Amarillo de quinoleína (E104)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

### 250 mg:

Los comprimidos están envasados en blisters PVC/PVdC-Alu de 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 or 500 tablets.

### 500 mg:

Los comprimidos están envasados en blisters PVC/PVdC-Alu de 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 or 500 tablets.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **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 la normativa local.

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

Accord Healthcare, S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona

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

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

Abril 2017

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

Agosto 2025

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