

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Klacid 500 mg liofilizado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 739,5 mg de claritromicina lactobionato, equivalente a 500 mg de claritromicina.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado en forma de torta de color blanco a casi blanco con ligero olor aromático.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones, causadas por microorganismos sensibles en adultos y adolescentes (ver secciones 4.4 y 5.1). El liofilizado para solución para perfusión está indicado siempre que se requiera un tratamiento parenteral en:

- Faringitis o amigdalitis estreptocócica: sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento de primera línea con betalactámicos o cuando se ha demostrado la sensibilidad de *Streptococcus pyogenes* a la claritromicina.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Infecciones de piel y partes blandas, leves o moderadas, cuando los antibióticos betalactámicos no son apropiados.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Exclusivamente para administración intravenosa.

#### Posología

Adultos:

La dosis recomendada en adultos de 18 años o mayores es de 1 g al día, dividida en dos dosis iguales, cada una de ellas infundida después de una posterior dilución con un diluyente intravenoso apropiado, durante un periodo de tiempo de 60 minutos. Hasta el momento no hay datos que justifiquen el uso intravenoso de claritromicina en niños. Claritromicina no debe administrarse en inyección bolo o intramuscular.

*Pacientes de edad avanzada:*

Misma dosis que adultos.

*Posología en pacientes con infecciones micobacterianas*

Aunque actualmente no existen datos relacionados con el uso de claritromicina intravenosa en pacientes inmunocomprometidos, se dispone de datos del empleo de claritromicina oral en pacientes infectados por VIH. En infecciones diseminadas o localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), el tratamiento recomendado en adultos es de 1000 mg/día dividido en dos dosis.

El tratamiento intravenoso puede administrarse durante 2-5 días en pacientes muy enfermos y debe cambiarse al tratamiento con claritromicina oral siempre que sea posible cuando lo indique el médico.

*Insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal, que tienen un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina deberá reducirse a la mitad de la dosis normal recomendada.

*Insuficiencia hepática:*

No debe administrarse claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática grave combinada con insuficiencia renal. (ver sección 4.3)

*Población pediátrica*

No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para la formulación de claritromicina intravenosa en pacientes menores de 12 años (ver claritromicina suspensiones pediátricas).

**En adolescentes (12 a 18 años de edad), la dosis es la misma que en adultos.**

Forma de administración

Este medicamento debe ser reconstituido antes de su utilización (ver sección 6.6).

Debe administrarse en una vena proximal de gran tamaño en forma de perfusión intravenosa, durante 60 minutos, usando una concentración de la solución de 2 mg/ml, aproximadamente.

### 4.3. Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ya que la dosis no se puede reducir de 500 mg/día. Todas las demás formulaciones se pueden administrar en esta población de pacientes.

- Pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares o “torsades de pointes” (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Pacientes que presentan hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

También está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos:

- 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).
- Ticagrelor o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.
- Midazolam oral (ver sección 4.5).
  
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizadas de forma extensa por la isoforma CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina (ver sección 4.4).

**Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina.**

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

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin antes sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo (ver sección 4.6.).

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

La claritromicina se metaboliza principalmente por el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. Además, se deben tomar precauciones cuando se administre claritromicina a pacientes con en especial en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave .

Se ha comunicado 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. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace mortal (ver sección 4.8.). Algunos de estos pacientes podían haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o haber estado tomando medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes para que interrumpan el tratamiento con claritromicina y acudan a su médico si desarrollan signos o síntomas de una hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o tensión abdominal.

La colitis pseudomembranosa ha sido notificada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazante para la vida. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido notificada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una detallada historia médica, ya que se ha referido que la DACD tiene lugar pasados 2 meses de la administración de los agentes antibacterianos. Por tanto, deberá

considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberán realizarse análisis microbiológicos e iniciar el tratamiento adecuado. Deberán evitarse los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se han recibido informes de postcomercialización sobre la toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, en especial en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de estos pacientes el desenlace fue fatal (Ver sección 4.5). La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada (ver sección 4.3).

Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam oral o intravenoso (ver sección 4.5.).

### **Acontecimientos cardiovasculares**

Se ha observado prolongación del intervalo QT, estos efectos se reflejan en la repolarización cardíaca lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en pacientes tratados con macrólidos incluyendo claritromicina (ver sección 4.8). Debido al incremento de riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes el uso de claritromicina está contraindicado: en pacientes que toman astemizol, cisaprida, domperidona, pimizida y terfenadina, en pacientes con hipopotasemia y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (ver sección 4.3).

Además, la claritromicina se debe usar con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes con hipomagnesemia.
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT distintos a los que están contraindicados.

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

Neumonía: Debido a la aparición de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de intensidad leve a moderada: Estas infecciones a menudo están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y ambos pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en los que no se pueda administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, por alergias), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos únicamente son considerados para desempeñar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia

y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Debe tenerse precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la menor dosis registrada de la estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo, fluvastatina) (ver sección 4.5).

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina: El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Relación Normalizada Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra concomitantemente con warfarina. Se deberán monitorizar frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo concomitantemente claritromicina y anticoagulantes orales. El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la *infección por H. pylori* puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; 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 por interacciones farmacológicas:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se ha informado de una elevación de los niveles de cisaprida en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina y cisaprida de manera simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes”. Similares efectos se han observado en pacientes tratados simultáneamente con pimozida y claritromicina (ver sección 4.3).

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver sección 4.3). En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y

causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

#### Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante de ergotamina o dihidroergotamina con claritromicina 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 HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizados por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En situaciones en que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

#### **Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:**

Los fármacos inductores del isoenzima CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina y conducir a una disminución de su eficacia. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del isoenzima CYP3A, que a su vez pueden estar elevados por la inhibición del isoenzima CYP3A por la claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que los fármacos siguientes afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

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

Los inductores fuertes 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 aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del 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 de equilibrio ( $C_{min}$ ) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14(R)-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 200 mg cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina, La  $C_{max}$  de la claritromicina se incrementó en un 31%, la  $C_{min}$  en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14-hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

En pacientes con una función renal disminuida deberán considerarse ajustes de dosis similares cuando ritonavir sea empleado como un potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección inferior, interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

#### Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

La co-administración de claritromicina, conocida como un inhibidor de la isoenzima CYP3A, y un medicamento principalmente metabolizado por la isoenzima CYP3A, puede estar asociada con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes tratados con sustratos del CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver las sección 4.3 y 4.4).

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

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos que se sabe que son sustratos de enzimas CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (por ejemplo, carbamazepina) y / o el sustrato es metabolizado en gran medida por esta enzima. Se pueden considerar los ajustes de la dosis y, cuando sea posible, se deben controlar estrechamente las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A en pacientes que reciban claritromicina simultáneamente. Los medicamentos o las clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isozima CYP3A incluyen (pero esta lista no es exhaustiva) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenosa), omeprazol, anticoagulante oral (por ejemplo, warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Otros fármacos que interactúan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

#### Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Por la prolongación del intervalo QT durante la coadministración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

Ha habido informes posteriores a la comercialización, de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

#### Hipoglucemiantes orales/insulina

Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina y podrían causar hipoglucemia cuando se utilizan de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

#### Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $t_{1/2}$  aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 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, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que hay un modesto pero estadísticamente significativo aumento ( $p \leq 0.05$ ) en los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administran de forma concomitante con claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

#### Tolterodina



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

#### Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam)

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

Se han referido informes de postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente por si aumentan los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones farmacológicas

#### Colchicina

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

#### Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas 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 deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

#### Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Cuando la claritromicina es administrada por vía intravenosa la interacción es improbable.

### Fenitoína y Valproato

Ha habido informes publicados o espontáneos sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, y fármacos que se piensa que no son metabolizados por dicho enzima (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se ha informado de aumentos en los niveles plasmáticos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:

#### Atazanavir

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

#### Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en 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 las de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

#### Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A, produciendo 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 monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

#### Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima 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, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen datos sobre el uso de claritromicina en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado que tiene toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de claritromicina durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos.

### Lactancia

Claritromicina se excreta en la leche humana. No se conoce el efecto de claritromicina en recién nacidos ni en niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con claritromicina.

### Fertilidad

En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos dañinos (ver sección 5.3).

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

No existen datos sobre el efecto de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden darse con la medicación, debe ser tenida en cuenta antes de que el paciente conduzca o utilice máquinas..

## 4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas frecuentes y más frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto en adultos como en la población pediátrica, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y coinciden con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver sección b de la sección 4.8).

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

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

La Tabla siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con los polvos para solución para inyección y

Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $>1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) y no conocida (reacciones adversas 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 pudo evaluarse la gravedad.

Sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100 < 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1,000 < 1/100$	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis, candidiasis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoide, hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad,	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensueños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de consciencia, disquinesia, mareo, somnolencia <sup>2</sup> , temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT en electrocardiograma <sup>1</sup> , extrasístoles, palpitaciones	<i>Torsades de pointes</i> <sup>1</sup> , taquicardia ventricular <sup>1</sup> , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilación		Hemorragia <sup>2</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea <sup>1</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis, gastritis, estomatitis, glositis, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos		Pruebas de la	Incremento de la	Insuficiencia

hepatobiliares		función hepática anormales	alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa	hepática <sup>1</sup> , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa, prurito, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>1</sup> , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez musculoesquelética	Miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina sérica, aumento de urea sérica	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Exploraciones complementarias			Proporción albúmina-globulina anormal	Aumento de la razón normalizada internacional <sup>2</sup> , prolongación del tiempo de protrombina <sup>2</sup> , color anormal de la orina
<b>REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS SÓLO CON POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN</b>				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la inyección	Dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección	Astenia	

<sup>1</sup> Ver sección a)

<sup>2</sup> Ver sección c)

### ***c. Descripción de reacciones adversas específicas***

Flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción venosa e inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos de los casos de rabdomiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han obtenido en la etapa postcomercialización casos de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de

claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC (ver sección 4.5).

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inunocomprometidos (ver sección e)

#### **d. Poblaciones pediátricas**

No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para la formulación de claritromicina intravenosa en pacientes menores de 18 años.

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

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

##### *Pacientes inmunocomprometidos*

En pacientes con SIDA y en otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica (SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg ó 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los 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**

Los informes indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió ocho gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados apreciablemente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, la claritromicina intravenosa (polvo para concentrado para solución para perfusión) deberá ser interrumpida, a la vez que se deberán instalar las medidas de soporte adecuadas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, macrólidos, código ATC J01FA09

#### Mecanismo de acción

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad ribosomal 50s de bacterias sensibles y suprime la síntesis de la proteína. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de claritromicina son generalmente dos veces inferiores a las de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxi de claritromicina también posee actividad antimicrobiana. Las CIMs de este metabolito son iguales o dos veces superiores a las CIMs de la sustancia original, excepto para *Haemophilus influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que la sustancia original.

#### Relación PK/PD

Para claritromicina, la relación entre AUC y CIM es la correlación de parámetros más adecuada con respecto a su eficacia.

#### Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquiridos frente a macrólidos son: bombas de expulsión del principio activo mediante un mecanismo activo de bombeo, producción inducible o constitutiva de una metilasa capaz de modificar la diana ribosómica, hidrólisis del macrólido mediante esterasas, mutaciones cromosómicas que alteran la subunidad 50s ribosómica.

Por lo tanto, pueden producirse resistencias cruzadas entre claritromicina y otros macrólidos y clindamicina y lincomicina. Los estafilococos meticilin-resistentes y oxacilin-resistentes (MRSA), así como *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos actualmente disponibles así como a los macrólidos, como claritromicina.

#### Puntos de corte

EUCAST (Comité Europeo para las pruebas de sensibilidad microbiana) (V6.0 01-01-2016)

MICROORGANISMOS	SENSIBLE(mg/L)	RESISTENTE (mg/L)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	>2
<i>Streptococcus</i> spp (grupos A,B,C,G)	≤ 0.25	>0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	>32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	>0.5

## Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando la prevalencia de la resistencia local haga cuestionar la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, se debe buscar asesoramiento de un experto, en caso necesario.

Microorganismos para los que la resistencia puede ser un problema: la prevalencia de resistencias es igual o mayor al 10% en al menos un país de la Unión Europea.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Microorganismos anerobios Gram-negativo</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> Grupos A, B C, G
<b><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b> <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA
<b><u>Micobacterias</u></b>
<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) formado por: <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium Intracellulare</i>

La producción de betalactamasas no debería tener ningún efecto sobre la actividad de claritromicina.

NOTA: la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y resistentes a la oxacilina son resistentes a claritromicina.

## Helicobacter



### *Helicobacter pylori*

En los cultivos realizados antes del tratamiento, se aisló *H. pylori* y se aislaron MIC de claritromicina. De 104 pacientes pre-tratados. De estos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con sensibilidad intermedia, y 98 pacientes tuvieron cepas sensibles.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Claritromicina muestra actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

### **Microorganismos aerobios Gram-positivos**

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococci (Grupo C,F,G)*

*Viridans group streptococci*

### **Microorganismos aerobios Gram-negativos**

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

### **Microorganismos anaerobios Gram-positivos**

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

### **Microorganismos anaerobios Gram-negativos**

*Bacteroides melaninogenicus*

### **Espiroquetas**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

### **Campylobacter**

*Campylobacter jejuni*

El principal metabolito de la claritromicina en el hombre y otros primates es un metabolito microbiológicamente activo, 14-OH-claritromicina. Este metabolito es tan activo o 1 a 2 veces menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, a excepción de *H. influenzae* contra el cual es dos veces más activo. El compuesto original y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, según cada cepas bacteriana.

Se descubrió que la claritromicina es de dos a diez veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección animal. Se demostró, por ejemplo, ser más efectivo que eritromicina en la infección sistémica del ratón, absceso subcutáneo del ratón y tracto respiratorio del ratón en infecciones causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayas con infección por *Legionella* este efecto fue más pronunciado; Una dosis intraperitoneal de 1,6 mg / kg / día de claritromicina fue más efectiva que 50 mg / kg / día de eritromicina.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Distribución, biotransformación y eliminación

*Voluntarios sanos*

En un estudio clínico de dosis única en voluntarios, se administró claritromicina intravenosa. en dosis de 75, 125, 250 ó 500 mg en un volumen de 100 ml, en infusión durante 30 minutos, y dosis de 500, 750 ó 1000 mg en un volumen de 250 ml, en infusión durante un periodo de 60 minutos. La

concentración máxima media ( $C_{max}$ ) del fármaco inalterado varió de 5,16 mcg/ml tras la dosis de 500 mg a 9,40 mcg/ml tras la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos). La concentración máxima media ( $C_{max}$ ) del 14-hidroxi-metabolito varió de 0,66 mcg/ml después de la dosis de 500 mg a 1,06 mcg/ml tras la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos).

La semivida plasmática media en fase terminal del fármaco inalterado fue dependiente de la dosis y varió de 3,8 horas después de una dosis de 500 mg a 4,5 horas tras una dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos). La semivida plasmática media estimada para el 14-hidroxi-metabolito mostró algunos incrementos dependientes de las dosis, a dosis elevadas, y varió de 7,3 horas tras una dosis de 500 mg a 9,3 horas después de una dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos). El área media bajo la curva de concentración (AUC) frente al tiempo mostró un aumento dosis-dependiente no lineal del fármaco inalterado, de 22,29 h.mcg/ml después de 500 mg a 53,26 h.mcg/ml tras la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos). El área media bajo la curva de concentración (AUC) frente al tiempo del 14-hidroxi-metabolito varió de 8,16 h.mcg/ml después de 500 mg a 14,76 h.mcg/ml tras la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos).

En un estudio clínico de dosis múltiples durante 7 días, se infundió a los sujetos 125 y 250 mg de claritromicina I.V. en 100 ml de volumen final durante un periodo de 30 minutos, ó 500 y 750 mg de la formulación en un volumen final de 250 ml durante un periodo de 60 minutos; la dosis se administró a intervalos de 12 horas.

En este estudio la concentración máxima media en el estado estacionario ( $C_{max}$ ) aumento de 5,5 mcg/ml con la dosis de 500 mg a 8,6 mcg/ml con la dosis de 750 mg. La semivida aparente media terminal fue de 5,3 horas tras la infusión de una dosis de 500 mg durante un periodo de 60 minutos y de 4,8 horas después de una infusión de 750 mg durante 60 minutos.

La  $C_{max}$  media en el estado estacionario observada para el 14-hidroxi-metabolito se incrementó desde 1,02 mcg/ml con la dosis de 500 mg hasta 1,37 mcg/ml con la dosis de 750 mg. La semivida media de la fase terminal para dicho metabolito fue 7,9 y 5,4 horas para los grupos de 500 y 750 mg, respectivamente. Fue evidente que no había una tendencia de relación con la dosis.

Con la dosificación oral de 250 mg dos veces al día, las concentraciones máximas plasmáticas en el estado estacionario se alcanzaron en un periodo de 2 a 3 días, con un promedio de 1 mcg/ml para la claritromicina y 0,6 mcg/ml para la 14-OH-claritromicina, mientras que las semividas de eliminación del fármaco inalterado y del metabolito fueron de 3 a 4 horas y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con una dosis oral de 500 mg dos veces al día, la  $C_{max}$  en el estado estacionario para la claritromicina y su metabolito hidroxilado se alcanzó en la quinta dosis. Después de la quinta y la séptima dosis, la  $C_{max}$  media en el estado estacionario para la claritromicina fue de 2,7 y 2,9 mcg/ml; la de su metabolito hidroxilado fue de 0,88 y 0,83 mcg/ml, respectivamente. La semivida del fármaco inalterado en el nivel de dosis de 500 mg fue de 4,5 a 4,8 horas, mientras que para la 14-OH-claritromicina fue de 6,9 a 8,7 horas. En el estado estacionario, los niveles de 14-OH-claritromicina no se incrementaron de manera proporcional con la dosis de claritromicina, y las semividas aparentes tanto de la claritromicina como de su metabolito hidroxilado tendieron a prolongarse con las dosis mayores. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina, junto con la disminución global en la formación de los productos de la 14-hidroximetilación y de la N-desmetilación a las dosis mayores, indica que el metabolismo de la claritromicina se aproxima a la saturación a dosis elevadas.

El principal metabolito en el plasma humano fue la 14-OH-claritromicina, con niveles máximos de 0,5 mcg/ml y 1,2 mcg/ml tras dosis orales de 250 mg y 1200 mg, respectivamente. En humanos a los que se les administraron dosis orales de 250 mg o de 1200 mg de claritromicina, la excreción urinaria

representó el 37,9% de la dosis más baja y el 46,0% de la dosis más alta. La eliminación en heces representó un 40,2% y un 29,1% (esto incluyó a un sujeto con una única muestra de heces con un 14,1%) de las respectivas dosis.

#### *Pacientes*

La claritromicina y su 14-OH-metabolito se distribuyen fácilmente en los tejidos y fluidos corporales. A continuación se presentan ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas en humanos:

CONCENTRACIÓN (tras 250 mg cada 12h)		
Tipo de tejido	Tejido ( $\mu\text{g/g}$ )	Suero ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amígdalas	1,6	0,8
Pulmón	8,8	1,7

#### *Pacientes con infecciones por micobacterias*

Aunque el resumen de los datos para el uso de claritromicina I.V. en infecciones por micobacterias no están actualmente disponibles, hay datos farmacocinéticos del uso de comprimidos de claritromicina en dichas infecciones. Las concentraciones de claritromicina y 14-OH-claritromicina en el estado estacionario observadas tras la administración de dosis habituales de claritromicina a pacientes adultos con infección por VIH fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, con las dosis altas que se requieren para tratar infecciones por micobacterias, las concentraciones de claritromicina fueron mucho mayores que las que se observaron a dosis habituales. Las semividas de eliminación parecieron prolongarse a estas dosis elevadas, en comparación con aquellas observadas con dosis habituales en sujetos normales. Las concentraciones elevadas de claritromicina y las semividas de eliminación prolongadas observadas a estas dosis son consistentes con la ya conocida no-linealidad en la farmacocinética de la claritromicina.

### Absorción

### Distribución

### Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

### Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de claritromicina es no lineal debido a una saturación del metabolismo hepático a dosis altas.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en estudios no clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima exposición humana e indica poca relevancia para el uso y desarrollo clínico.

Sólo en perros se observó, a dosis prácticamente terapéuticas, inyección conjuntival y lagrimeo. A dosis masivas de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidad en la córnea y/o edema. Los animales jóvenes mostraron perfiles de toxicidad similares a los de los animales adultos, aunque hay indicios de nefrotoxicidad aumentada en ratas recién nacidas.

Claritromicina no mostró potencial genotóxico ni *in vivo* ni *in vitro*.

Soluciones de claritromicina intravenosa a concentraciones muy altas (de 7,5 a 30 mg/base/ml) resultaron moderadamente irritantes.

En estudios de toxicidad reproductiva, se observó que la administración de dosis 2 veces superiores a la dosis clínica en conejos (por vía intravenosa) y 10 veces superiores a la dosis clínica en monos (por vía oral), causó un aumento en la incidencia de abortos espontáneos. Estas dosis están relacionadas con la toxicidad materna.

En general, no se ha visto embriotoxicidad ni teratogenicidad en estudios con ratas, pero en dos estudios se observaron malformaciones cardiovasculares en ratas administradas con dosis de 150 mg/kg/día.

En ratones se ha observado la aparición de fisura palatina con una incidencia variable (3-30%), a dosis 70 veces superiores a la dosis clínica.

Claritromicina se excreta en la leche materna.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

.

### 6.1. Lista de excipientes

Ácido lactobiónico.

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

.

### 6.2. Incompatibilidades

Klacid 500 mg liofilizado para solución para perfusión no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

Periodo de validez sin reconstituir: 3 años.

Periodo de validez una vez reconstituido con 10 ml de agua para preparaciones inyectables: 24 horas (a 25°C) ó 48 horas (a 2°C – 8°C)

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso para períodos de 6 horas a 25°C ó 48 horas en nevera (2°C - 8°C) una vez diluido el producto con 250 ml del diluyente apropiado.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para consultar las condiciones de almacenamiento una vez que el medicamento se ha reconstituido y diluido, ver la sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de Farmacopea Europea con capacidad nominal de 15 ml.

Tapón: tapón liofilizador W4416/50 gris de halobutilo siliconizado 20 mm.

Con el medicamento no se incluye el diluyente para la reconstitución.

Envase con 1 vial.

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

**Para un solo uso. La solución reconstituida debe ser clara y no contener materia sin disolver. Debe examinarse la solución reconstituida antes de su uso por si presentase partículas o turbidez. Si se observan partículas extrañas se desechará la solución.**

Klacid 500 mg liofilizado para solución para perfusión debe administrarse en una vena proximal de gran tamaño en forma de perfusión intravenosa durante 60 minutos, usando una concentración de la solución de 2 mg/ml, aproximadamente.

La claritromicina no debe administrarse en inyección en bolo o intramuscular.

#### ***Instrucciones de uso y manipulación***

1. Preparar la solución inicial de claritromicina (solución reconstituida) añadiendo 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de 500 mg. Hacer girar suavemente hasta su completa disolución sin que quede ningún residuo visible de macropartículas no disueltas (podría tardarse hasta 5 minutos). Sólo se permite usar agua estéril para preparaciones inyectables, ya que otros diluyentes pueden provocar la precipitación durante la reconstitución. No usar diluyentes que contengan conservantes o sales inorgánicas. Para consultar las condiciones de almacenamiento una vez que el medicamento se ha reconstituido y diluido, ver la sección 6.3.

2. Antes de su administración, la solución reconstituida (500 mg en 10 ml de agua para preparaciones inyectables) se añadirá a 250 ml de los siguientes diluyentes:

- Cloruro de sodio al 0,9%
- Glucosa al 5%
- Glucosa al 5% en cloruro de sodio al 0,3%
- Glucosa al 5% en cloruro de sodio al 0,45%
- Glucosa al 5% en cloruro de sodio al 0,9%
- Glucosa al 5% en solución Lactato Ringer o Solución Lactato Ringer

No se deben añadir otros medicamentos o sustancias químicas a la solución final.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13  
Irlanda

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

60202

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

Fecha de la primera autorización: 10/09/1997

Fecha de la última renovación: 30/09/2011

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

Marzo 2019