

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Claritromicina Mylan 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina Mylan 250 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de claritromicina

Claritromicina Mylan 500 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de Claritromicina Mylan 250 mg contiene 38,5 mg de almidón de maíz pregelatinizado, y 1,305 mg de propilenglicol (E1520).

Cada comprimido de Claritromicina Mylan 500 mg contiene 77 mg de almidón de maíz pregelatinizado, y 2,61 mg de propilenglicol (E1520).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Claritromicina Mylan 250 mg.

Comprimidos recubiertos con película, blancos, con forma redonda.

Claritromicina Mylan 500 mg.

Comprimidos recubiertos con película blancos, con forma de cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda que antes de prescribir claritromicina se consulten las guías sobre la prevalencia de resistencia local y se tenga en cuenta la práctica médica sobre la prescripción de antibióticos.

Claritromicina comprimidos está indicada en adultos y adolescentes (de 12 años de edad a menos de 18 años).

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).

Adultos:

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

Adolescentes (de 12 años de edad a menos de 18 años):

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad a menos de 18 años)

La dosis habitual es 250 mg, dos veces al día.

En infecciones graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día.

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

Población pediátrica Los ensayos clínicos se han realizado usando una suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben usar suspensión pediátrica de claritromicina (gránulos para suspensión oral). No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

- *Tratamiento:*

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

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores): La dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día. Si no se observa respuesta clínica o bacteriológica en tres o cuatro semanas, se puede aumentar a 1.000 mg dos veces al día, si bien esta dosis está asociada con frecuentes efectos adversos gastrointestinales.

Niños menores de 12 años: Aunque existen pocos datos del uso de claritromicina en niños con infecciones producidas por micobacterias, la dosis recomendada sería de 7,5 mg/kg dos veces al día, sin exceder la dosis para adultos en este tipo de infecciones.

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

- *Profilaxis:*

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

Pacientes con úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori*:

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

- *Terapia triple:*

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

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

Las tasas de erradicación de estas terapias triples son similares.

- *Terapia doble:*

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. No debe alargarse el tratamiento más allá de 14 días en estos pacientes. Dado que el comprimido no se puede dividir, la dosis no puede reducirse a menos de 500 mg al día. Los comprimidos de liberación modificada de claritromicina no deben ser utilizados en esta población de pacientes (ver sección 4.3).

4.3. Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes.

Como la dosis administrada no puede ser menor de 500 mg diarios, claritromicina está contraindicada en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. Todas las demás formulaciones pueden ser utilizadas en esta población de pacientes.

La administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes medicamentos está contraindicada: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida, terfenadina, ya que esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes* (ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante con ticagrelor o ranolazina está contraindicada.

La administración concomitante de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina está contraindicada, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.

No debe administrarse claritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada) o arritmias cardíacas ventriculares, incluyendo *torsades de pointes* (ver secciones 4.4 y 4.5).

No debe administrarse claritromicina de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por la CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis. (ver sección 4.5).

Se debe interrumpir el tratamiento con estos medicamentos durante el tratamiento con claritromicina (ver sección 4.4 y 4.5).

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

No debe administrarse claritromicina en pacientes que sufren de insuficiencia hepática severa junto con insuficiencia renal.

Al igual que con otros inhibidores potentes de la CYP3A4, claritromicina no debe administrarse en pacientes que están tomando colchicina.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo, sobre todo durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración de antibióticos a los pacientes con insuficiencia hepática. También se debe tener precaución al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Se han notificado de casos de insuficiencia hepática mortal (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan el tratamiento y que contacten con su médico si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, oscurecimiento de la orina, prurito o sensibilidad en el abdomen.

Se ha notificado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, variando el rango de gravedad desde leve a mortal. También se han dado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo claritromicina, variando el rango de gravedad desde una diarrea leve a una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, que puede conducir al crecimiento excesivo de *C. difficile*. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un minucioso historial clínico médico, ya que se ha informado que puede aparecer DACD pasados dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, se debe considerar la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se debe realizar un control microbiológico e iniciar un tratamiento adecuado. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se ha notificado exacerbación de los síntomas de miastenia gravis en pacientes que reciben tratamiento con claritromicina.

Se han recibido informes después de la comercialización de toxicidad a la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han notificado muertes en algunos de estos pacientes (ver sección 4.5). La administración concomitante de colchicina y claritromicina está contraindicada (ver sección 4.3). Se recomienda tener precaución al administrar concomitante claritromicina y triazolobenzodiazepinas, tales como triazolam y midazolam (ver sección 4.5).

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

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha observado prolongación del intervalo QT, que refleja efectos de repolarización cardíaca y confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes en pacientes tratados con macrólidos, incluida claritromicina (ver sección 4.8). Debido al aumento 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, pimozida y terfenadina; en pacientes con hipocalcemia; y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (ver sección 4.3).

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

- Pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Pacientes tomando concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT distintos de los contraindicados..

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada 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: En vista de la resistencia a la fusión de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realicen pruebas de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. Para la neumonía adquirida en el hospital, se debe administrar claritromicina en combinación con otros antibióticos apropiados.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada: Estas infecciones son frecuentemente causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en que los antibióticos beta-lactámicos no se puedan utilizar (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como clindamicina, pueden ser el fármaco de elección. En la actualidad, sólo se considera que los macrólidos desempeñan un papel en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como aquellas causadas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acné vulgar, erisipela y en situaciones donde el tratamiento con penicilina no pueda utilizarse.

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, tales como anafilaxis, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina se debe suspender inmediatamente y se debe iniciar con urgencia un tratamiento adecuado.

Se debe administrar claritromicina con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos que inducen el 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). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina y estatinas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía. En situaciones en las que no se pueda evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatina. Se debe considerar el uso de una estatina que no sea dependiente del metabolismo del CYP3A (por ejemplo fluvastatina) (ver sección 4.5).

Antidiabéticos orales/insulina: El uso concomitante de claritromicina y antidiabéticos orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede provocar hipoglucemia importante. La inhibición de la enzima CYP3A puede estar relacionada con la administración de claritromicina junto con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida, pioglitazona, rosiglitazona y repaglinida, y podría causar hipoglucemia cuando se administran estos medicamentos de forma concomitante. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de glucosa (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: Existe el riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas del Ratio Normalizado Internacional (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina de forma concomitante con warfarina (ver sección 4.5). El tiempo de protrombina y el INR deben ser monitorizados con frecuencia mientras que los pacientes reciben claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.5).

La administración de cualquier tratamiento antibiótico, como claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede seleccionar organismos resistentes a los medicamentos.

El uso a largo plazo puede, como ocurre con otros antibióticos, provocar la colonización de un mayor número de bacterias no susceptibles y hongos. Si se producen sobreinfecciones, se debe administrar la terapia adecuada.

También debe prestarse atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros medicamentos macrólidos, así como lincomicina y clindamicina.

Como claritromicina se excreta principalmente por el hígado y por el riñón, deben tomarse precauciones en pacientes con trastornos de la función hepática, insuficiencia renal moderada o grave y ancianos.

Cuando claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *M. avium*, debe realizarse a los pacientes una audiometría previa al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes tratados con macrólidos.

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 causar efectos graves de interacción de fármacos:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se han reportado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes*. Se han observado efectos similares en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina y pimozida (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina que provoca un aumento de los niveles de terfenadina, lo que se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes* (ver sección 4.3). En un estudio realizado en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina dio lugar a un incremento de dos a tres veces en la concentración sérica del metabolito ácido de terfenadina y prolongación del intervalo QT que no tuvo ningún efecto clínicamente detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes de post-comercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina 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 alguno de estos medicamentos está contraindicada (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) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por la CYP3A4 y la administración simultánea con claritromicina incrementa su concentración plasmática, aumentando el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se han recibido notificaciones de rhabdomiolisis en pacientes que tomaban estas estatinas de forma concomitante con claritromicina. Si no se puede evitar el tratamiento con claritromicina, debe suspenderse la terapia con lovastatina o simvastatina durante el curso del 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 prescripción de la dosis más baja registrada de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no sea dependiente del metabolismo del CYP3A (p.ej. fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efecto de otros medicamentos sobre la claritromicina

Medicamentos inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina que conduce a una menor eficacia. Por otra parte, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del CYP3A, que podrían verse incrementados debido a la inhibición del CYP3A por claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inhibidor del CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina resultó en un incremento de la rifabutina y disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede ser necesario un ajuste de la dosis de claritromicina o el uso de tratamientos alternativos:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Inductores fuertes del metabolismo del citocromo P450, tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y así reducir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que incrementan los niveles de 14-OH-claritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Dado que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina e inductores de la enzima.

Etravirina

La exposición de claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH claritromicina, fueron incrementadas. Debido a que el 14-OH claritromicina tiene reducida actividad frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente al patógeno puede ser alterada, por lo tanto, se deben considerar las alternativas a claritromicina para el tratamiento de MAC.

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos llevó a un aumento de la concentración mínima de claritromicina (C_{min}) del estado estacionario y del área bajo la curva (AUC) de un 33% y un 18% respectivamente. La concentración del estado estacionario del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se vio significativamente afectada por el uso concomitante de fluconazol.

No es necesario realizar un ajuste en la dosis de claritromicina.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de ritonavir cada 8 horas y 500 mg de claritromicina cada 12 horas resultó en una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{max} de la claritromicina se incrementó un 31%, la C_{min} se incrementó un 182% y el AUC se incrementó un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se descubrió una inhibición completa de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina, no sería necesario la reducción de la dosis en pacientes con funcionamiento renal normal. Sin embargo, para aquellos pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar el siguiente ajuste de la dosis: Para los pacientes con CLCR 30-60 ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse un 50%. Para los pacientes con CLCR <30 ml / min la dosis de claritromicina debe reducirse un 75%. No se deben administrar dosis de claritromicina mayores de 1 g/día junto con ritonavir.

En aquellos pacientes que presenten un funcionamiento renal deteriorado deberían considerarse ajustes similares cuando tomen ritonavir como potenciador farmacocinético con otro inhibidor de la proteasa VIH incluyendo atazanavir y saquinavir (ver más adelante la sección, interacciones farmacocinéticas bidireccionales).

Lomitapida

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

Efecto de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en el CYP3A

La administración concomitante de claritromicina, que se sabe que inhibe CYP3A, y un medicamento metabolizado principalmente por CYP3A puede estar asociada al incremento de la concentración de los medicamentos pudiendo aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos del medicamento concomitante.

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

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

Se requiere precaución al administrar conjuntamente claritromicina con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) o esta enzima metaboliza extensamente el sustrato. Puede sopesarse la

posibilidad de efectuar un ajuste de dosis y, cuando sea posible, deben supervisarse con atención las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en pacientes que reciban simultáneamente claritromicina. Los medicamentos o las clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen, entre otros, alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Medicamentos que interactúan con mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

El anticoagulante oral de acción directa dabigatrán es 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).

Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización que indican la aparición de *torsade de pointes* con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Los electrocardiogramas deben ser controlados en la prolongación del QTc durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitorizados durante el tratamiento con claritromicina.

Ha habido notificaciones post-comercialización de hipoglicemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben ser monitorizados durante la administración concomitante de claritromicina con disopiramida.

Antidiabéticos orales/Insulina

Con ciertos antidiabéticos orales como nateglinida, y repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina puede estar involucrada y puede producir hipoglicemia cuando se utilizan concomitantemente. Se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa.

Omeprazol

Claritromicina (500 mg cada 8 horas) se fue administrada en combinación con omeprazol (40 mg al día) en adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario se incrementaron ($C_{máx}$, AUC_{0-24} , y $t_{1/2}$, incrementados en un 30%, 89% y 34%, respectivamente), por la administración concomitante de claritromicina. La media del valor del pH gástrico en 24 horas fue 5,2 cuando se administró omeprazol solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Estos inhibidores de la fosfodiesterasa se metabolizan, al menos en parte, por la CYP3A, y la CYP3A puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina.

La administración concomitante de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en una mayor exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa.

Se debe considerar la reducción de la dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando se administra concomitantemente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) de los niveles de teofilina circulante o de carbamazepina, cuando cualquiera de estos fármacos se administra de forma concomitante con claritromicina. Puede ser necesario tener en cuenta una reducción de la dosis.

Tolterodina

La principal ruta metabólica de tolterodina es mediante la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6).

Sin embargo, en un subgrupo de la población que carece de la CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es a través del CYP3A.

En este subgrupo de población, la inhibición del CYP3A provoca un incremento significativo de las concentraciones séricas de tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores del CYP3A, tales como claritromicina en la población de metabolizadores lentos del CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando se administra midazolam de forma concomitante con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam fue 2,7 veces mayor tras la administración intravenosa de midazolam y 7 veces tras la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe ser evitada. Si se administra midazolam por vía intravenosa conjuntamente con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir un ajuste de la dosis.

Las mismas precauciones deben aplicarse también a otras benzodiazepinas que se metabolizan por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para benzodiazepinas que no son dependientes del CYP3A para ser eliminadas (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable una interacción de importancia clínica con claritromicina.

Ha habido informes post-comercialización sobre la interacción con otros medicamentos y sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente en caso de efectos farmacológicos incrementados en el SNC.

Otras interacciones con medicamentos

Aminoglucósidos

Se recomienda tener precaución en la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Ver sección 4.4.

Colchicina

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

Digoxina

La digoxina se piensa que sea un sustrato para el transportador de eflujo, la glicoproteína-P (Pgp). La claritromicina es conocida como inhibidora de la Pgp. Cuando se administran de forma simultánea claritromicina y digoxina, la inhibición de la Pgp por la claritromicina puede conducir a una mayor exposición a la digoxina. También, en los informes de farmacovigilancia post-comercialización, han sido reportadas concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes tratados con claritromicina y digoxina concomitantemente. Algunos pacientes han presentado signos clínicos provocados por la intoxicación por digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Se deben monitorizar cuidadosamente las concentraciones séricas de digoxina cuando los pacientes son tratados con digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

La administración oral de zidovudina de forma concomitante con claritromicina comprimidos a pacientes adultos infectados por el VIH, puede resultar en una disminución de la concentración de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que la claritromicina parece que interfiere con la absorción de zidovudina administrada simultáneamente por vía oral, esta interacción puede evitarse separando las dosis de claritromicina y de zidovudina para permitir que haya un intervalo de 4 horas entre cada tratamiento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por VIH que toman la suspensión de claritromicina concomitantemente con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción es poco probable cuando la claritromicina se administra mediante perfusión intravenosa.

Fenitoína y valproato

Ha habido informes espontáneos o publicados de interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo la claritromicina, con medicamentos que no se cree que sean metabolizados por el CYP3A, (por ejemplo fenitoína y valproato).

Se recomienda medir los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administran de forma concomitante con claritromicina. Se han reportado incrementos en las concentraciones.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir

Tanto la claritromicina como el atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A, con evidencia de que existe una interacción bidireccional de ambos medicamentos. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) provocó un incremento de 2 veces en la exposición a claritromicina y una disminución del 70% en la exposición a 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% de la AUC de atazanavir.

Debido al amplio margen terapéutico de la claritromicina, no es necesario reducir la dosis en pacientes con funcionamiento renal normal.

Para los pacientes que presenten un funcionamiento renal moderado (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min), la dosis de claritromicina debe reducirse un 50%.

Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis de claritromicina debería reducirse un 75% utilizando una formulación adecuada de claritromicina, No se debe administrar concomitantemente dosis de claritromicina superiores a 1000 mg por día con inhibidores de la proteasa.

Bloqueadores de canal de calcio

Se recomienda tener precaución en la administración concomitante de claritromicina con bloqueadores de canal de calcio metabolizados por CYP3A4 (p. ej. Verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Pueden incrementarse las concentraciones de claritromicina así como de los bloqueadores de canal de calcio debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y verapamilo.

Itraconazol

Tanto la claritromicina como el itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, lo que lleva a una interacción bidireccional de ambos medicamentos: la claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que el itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina.

Los pacientes que toman concomitantemente itraconazol y claritromicina deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos o síntomas del incremento o la prolongación de los efectos farmacológicos.

Saquinavir

Tanto la claritromicina como el saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y hay evidencia de una interacción bidireccional de ambos medicamentos.

La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocó en el estado estacionario (AUC y C_{max}) de saquinavir, unos valores 177% y 187% más altos que los observados con saquinavir solo.

El valor del AUC y la C_{máx} de claritromicina fueron aproximadamente un 40% superiores a los observados con claritromicina sola.

No es necesario ajustar la dosis cuando los dos fármacos se administran concomitantemente durante un tiempo limitado a las dosis/formulaciones estudiadas.

Se ha observado a partir de estudios de interacción farmacológica que los efectos observados utilizando cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativos de los efectos observados utilizando cápsulas de gelatina dura de saquinavir.

Se ha observado a partir de estudios de interacción farmacológica que el efecto observado con saquinavir solo puede no ser representativo de los efectos observados con la terapia saquinavir/ritonavir. Cuando se

administra concomitantemente saquinavir con ritonavir, se deben considerar los efectos potenciales del ritonavir sobre la claritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo no ha sido establecida. Basándose en los resultados variables de estudios en animales y la experiencia en humanos, no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en el desarrollo embrionario. En algunos estudios observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios.

Por lo tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios frente al riesgo.

Lactancia

La seguridad del uso de claritromicina durante la lactancia no ha sido establecida. Claritromicina se excreta en la leche humana 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.

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 disponibles sobre efectos de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de que se produzca mareo, vértigo, confusión y desorientación, se debe tener en cuenta antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con la terapia de claritromicina para las poblaciones adultas y pediátricas son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente 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 preexistentes por micobacterias.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y experiencia post-comercialización con comprimidos de liberación inmediata de claritromicina, granulado para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por órganos o sistemas y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 y <1/100) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad puede ser evaluada.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ Candidiasis Gastroenteritis ² Infección ³ Infección vaginal	Colitis pseudomembranosa Erisipelas
Sangre y sistema linfático			Leucopenia Neutropenia ⁴ Trombocitemia ³ Eosinofilia ⁴	Agranulocitosis Trombocitopenia
Trastorno del sistema inmunitario⁵			Reacción anafilactoide ¹ Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia Disminución del apetito	Hipoglucemia ⁶
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad Nerviosismo ³	Trastorno psicótico Estado confusional Despersonalización Depresión Desorientación Alucinaciones Sueños anormales Manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Dolor de cabeza Alteración del gusto	Pérdida de conocimiento ¹ Discinesia ¹ Vértigo, Somnolencia ⁶ Temblor	Convulsiones Ageusia Parosmia Anosmia Parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Trastornos del oído Tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Paro cardíaco ¹ Fibrilación auricular ¹ Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma ⁷ Extrasístoles ¹ Palpitaciones	<i>Torsade de Pointes</i> ⁷ Taquicardia ventricular ⁷ Fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia ⁸
Trastornos respiratorios,			Asma ¹ Epistaxis ²	

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea ⁹ Vómitos Dispepsia Náuseas Dolor abdominal	Esofagitis ¹ Reflujo gastroesofágico ² Gastritis Proctalgia ² Estomatitis Glositis Distensión abdominal ⁴ Estreñimiento Sequedad de boca Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda Decoloración de la lengua y los dientes
Trastornos hepato-biliares		Funcionamiento anormal del hígado	Colestasis ⁴ Hepatitis ⁴ Incremento de alanina-aminotransferasa Incremento de aspartato-aminotransferasa Incremento de gamma-glutamyltransferasa ⁴	Insuficiencia hepática ¹⁰ Ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eccema Hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ Prurito Urticaria Erupción maculopapular ³	Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ Necrólisis epidérmica tóxica ⁵ Erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Acné Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos del tejido subcutáneo y musculoesquelético			Espasmos musculares ³ Rigidez musculoesquelética ¹ Mialgia ²	Rabdomiolisis ^{2,11} Miopatía
Trastornos renales y urinarios			Incremento de creatinina en sangre ¹ Incremento de urea en sangre ¹	Insuficiencia renal Nefritis intersticial
Trastornos generales y en el	Flebitis ¹ en el lugar de	Dolor en el lugar de inyección ¹	Malestar ⁴ Pirexia ³	

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
lugar de administración	inyección	Inflamación en el lugar de inyección ¹	Astenia Dolor de pecho ⁴ Escalofríos ⁴ Fatiga ⁴	
Exploraciones complementarias			Relación albúmina-globulina anormal ¹ Incremento de la fosfatasa alcalina ⁴ Incremento de la lactato deshidrogenasa ⁴	Incremento del cociente internacional normalizado ⁸ Aumento del tiempo de protrombina ⁸ , Coloración anormal de la orina

¹ RAMs notificadas solo para el polvo para solución inyectable

² RAMs notificadas solo para los comprimidos de liberación prolongada

³ RAMs notificadas solo para el granulado para suspensión oral

⁴ RAMs notificadas solo para los comprimidos de liberación inmediata

^{5,7,9,10} Ver sección a)

^{6,8,11} Ver sección c)

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Se ha notificado, en muy raras ocasiones, una insuficiencia hepática mortal y normalmente se ha asociado con enfermedades graves y/o con el uso concomitante de otra medicación.(ver sección 4.4).

Se debe prestar una atención especial a la diarrea provocada por *Clostridium Difficile* (DACD) ya que ha sido notificada con el uso de la mayoría de agentes antibacterianos incluyendo claritromicina y puede variar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis mortal (ver sección 4.4).

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad, como la anafilaxia, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, la terapia con claritromicina se debe suspender inmediatamente y empezar urgentemente una terapia adecuada (ver sección 4.4).

Como con otros macrólidos, la prolongación del intervalo QT, la taquicardia ventricular y los *torsade de pointes* han sido raramente notificados con claritromicina (ver sección 4.4 y 4.5).

La colitis pseudomembranosa ha sido notificada con la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina y puede variar en gravedad de leve a mortal. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en los pacientes que presentan diarrea después de la administración de agentes antibacterianos (ver sección 4.4).

En algunos de los informes de rabdomiólisis, se había administrado claritromicina concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

Ha habido informes post-comercialización sobre la toxicidad del uso concomitante de colchicina con claritromicina, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o con insuficiencia renal, y en algunos casos con un desenlace fatal (ver sección 4.4 y 4.5).

Se han notificado casos poco frecuentes de hipoglucemia. La mayoría han ocurrido en pacientes que estaban tomando de forma concomitante agentes antidiabéticos orales o insulina (ver sección 4.4 y 4.5).

Ha habido informes post-comercialización sobre las interacciones del medicamento y los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar a los pacientes por si se incrementaran los efectos farmacológicos sobre el SNC (ver sección 4.5).

Existe un riesgo de hemorragia grave y de aumento significativo de los valores de INR y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina se coadministra con warfarina. El tiempo de protrombina y los valores de INR tendrán que ser frecuentemente monitorizados en los pacientes que reciben al mismo tiempo claritromicina y anticoagulantes orales (ver sección 4.4 y 4.5).

Se han notificado casos poco frecuentes de residuos de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales ocurrieron en pacientes con problemas gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales y con un tiempo de tránsito gastrointestinal reducido. En varios informes, los residuos de comprimidos se producían en caso de diarrea. Se recomienda a los pacientes que presentan residuos de los comprimidos en las heces y no ven mejorada sus situación cambiar la forma farmacéutica de claritromicina (por ejemplo, suspensión) o tomar otro antibiótico.

Población especial: reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección e).

d. Población pediátrica

Los ensayos clínicos se han realizado utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños desde 6 meses hasta 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben usar la suspensión pediátrica de claritromicina. No hay datos suficientes para recomendar el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas que aparecen en niños suelen ser las mismas que nos esperamos en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes con SIDA o en otros inmunodeprimidos tratados con la dosis más alta de claritromicina durante largos periodos de tiempo para infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil reconocer las reacciones adversas asociadas a la administración de claritromicina y los signos subyacentes de la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humano (HIV) o enfermedades intercurrentes.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes, en pacientes adultos tratados con una dosis diaria total de 1000 mg y 2000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción, flatulencia, mal de cabeza, estreñimiento, trastornos auditivos, aumento de las transaminasas séricas oxaloacético piruvato (SGOT) y transaminasas séricas glutámico piruvato (SGPT). Reacciones adversas adicionales menos frecuentes incluyen la disnea, insomnio y sequedad de la boca. Las incidencias fueron comparables en pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero fueron 3 o 4 veces más frecuentes en los pacientes que recibieron una dosis diaria total de 4000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunodeprimidos, las evaluaciones de los valores de laboratorio fueron realizadas analizando los valores fuera del nivel anormal (por ejemplo, el límite bajo o alto) de los test específicos. Basándose en este criterio, alrededor del 2% hasta el 3% de los pacientes que recibieron la dosis diaria de 1000 mg o 2000 mg de claritromicina tuvieron niveles elevados de SGOT y SGPT, y niveles bajos de glóbulos blancos y de recuento de plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes de estos dos grupos de dosificación tuvieron además niveles elevados en sangre de nitrógeno ureico. La incidencia de valores anormales aumentó ligeramente en pacientes que recibieron una dosis diaria de 4000 mg excepto para el parámetro que corresponde a los valores de glóbulos blancos en sangre.

Las reacciones adversas descritas con la administración del fármaco han sido: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, diarrea y aumento transitorio de las enzimas hepáticas. Como ocurre con otros macrólidos, se ha descrito para claritromicina la aparición poco frecuente

de disfunción hepática con aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis colestásica o hepatocelular, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y es generalmente reversible. En casos excepcionales, se han comunicado insuficiencias hepáticas con desenlace fatal, generalmente asociados con enfermedades subyacentes graves o medicaciones concomitantes. Cuando se administra claritromicina conjuntamente con omeprazol, se ha descrito la aparición de una coloración reversible de la lengua. Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas y síndrome de Stevens-Johnson.

Se ha informado sobre la aparición de efectos adversos transitorios del sistema nervioso central, que van desde visión borrosa, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión, alucinaciones y psicosis; sin embargo no se ha establecido una relación causa/efecto.

Raras veces la administración de eritromicina se ha asociado con la aparición de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y *torsade de pointes* en pacientes con el intervalo QT prolongado.

También se ha descrito durante el tratamiento con claritromicina la aparición de glositis, estomatitis y moniliasis oral, así como pérdida de audición que normalmente es reversible después de la interrupción del tratamiento.

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 la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede esperarse que produzca síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan la sobredosis deben ser tratadas con la eliminación del medicamento no absorbido y medidas de apoyo. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que se vean sensiblemente afectados los niveles séricos de claritromicina por la hemodiálisis o diálisis peritoneal. En caso de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con claritromicina IV (polvo para solución inyectable) y se deben adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC: J01FA 09

Claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos.

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal bacteriana y suprimiendo la síntesis proteica.

El metabolito 14-hidroxi-claritromicina tiene también actividad antibacteriana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la de la molécula original para la mayoría de los gérmenes, excepto para *H. influenzae* que es el doble.

Claritromicina es activa *in vitro* frente a:

Bacterias sensibles

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* meticilín sensibles
- *Streptococcus pyogenes* (0 – 31%)
- *Streptococcus pneumoniae* (1 – 57%)
- *Listeria monocytogenes*

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Legionella pneumophila*

Otros microorganismos:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Mycobacterias:

- *Mycobacterium leprae*
- *Mycobacterium kansasii*
- *Mycobacterium chelonae*
- *Mycobacterium fortuitum*
- *Mycobacterium avium complex* (MAC) formado por *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*.

La producción de beta-lactamasas no debe tener efecto en la actividad de claritromicina.

Bacterias resistentes

Los datos *in vitro* indican que los siguientes microorganismos no son sensibles a claritromicina: enterobacterias, *Pseudomonas spp.* y bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa.

Resistencias

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus* resistentes a meticilina y oxacilina son resistentes a claritromicina.

Se han descrito para los macrólidos resistencias en distinto grado para gérmenes habitualmente implicados en las infecciones del tracto respiratorio incluyendo faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía. Dado que la prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo, se recomienda que el médico tenga en cuenta la información local sobre resistencias, en especial al tratar infecciones graves.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Claritromicina se absorbe rápidamente.

La biodisponibilidad absoluta de comprimidos con 250 mg es aproximadamente del 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples.

La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Distribución

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones titulares varias

veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20.

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

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dos horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 a 3 $\mu\text{g/mL}$ con una dosis de 500 mg cada 12 horas.

Cuando se realizó el ensayo microbiológico, los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina.

Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 $\mu\text{g/mL}$ para claritromicina y 0,6 $\mu\text{g/mL}$ para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 $\mu\text{g/mL}$ y 0,83-0,88 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

La vida media oscila de 2 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg, la vida media fue de 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y de 6,9 a 8,7 para el metabolito.

En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal.

Biotransformación y eliminación

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

En estudios comparativos se ha comprobado que el perfil farmacocinético es similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal, se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal. Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad.

Linealidad/No linealidad

El comportamiento farmacocinético de claritromicina es no lineal.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

El comportamiento farmacocinético de claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales, y la vida media se prolongó.

En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día - 2.000 mg/día, en dos dosis, las

concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 $\mu\text{g/mL}$ y 5-10 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

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

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

En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg una vez al día, se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo.

Con este régimen de tratamiento, las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15% respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa sódica

Povidona 25 (E1201)

Celulosa microcristalina (E460)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E470B)

Excipientes del recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)

Dióxido de titanio (E-171)

Talco (E553B)

Propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Claritromicina Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película: blíster de PVC/Aluminio conteniendo 14 comprimidos recubiertos con película y envase clínico de 500 comprimidos recubiertos con película.

Claritromicina Mylan 500 mg comprimidos recubiertos con película: blíster de PVC/Aluminio conteniendo 14 y 21 comprimidos recubiertos con película y envase clínico de 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claritromicina Mylan 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Reg. 64643
Claritromicina Mylan 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Reg. 64644

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

Fecha de la primera autorización: 18/marzo/2002
Fecha de la última renovación: 22/mayo/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2021