

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Viatris 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, blancos, con forma de cápsula.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina comprimidos está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles en adultos y niños desde los 12 años de edad. Las infecciones que se pueden tratar con claritromicina incluyen: (Ver secciones 5.1):

#### Adultos y adolescentes de 12 a 18 años:

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y neumonías bacterianas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como, foliculitis, celulitis y erisipela.
- 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*.
- Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*

Claritromicina también está indicada en la prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm<sup>3</sup>). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm<sup>3</sup>.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las formulaciones disponibles son comprimidos, polvo para concentrado para solución para perfusión y gránulos para suspensión oral para adultos y en niños desde 6 meses hasta los 11 años de edad las formulaciones disponibles son las suspensiones pediátricas orales.

### Adultos y adolescentes (de 12 a 18 años)

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos y niños de 12 años o mayores es de 250 mg, dos veces al día.

En infecciones graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día.

La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, excluyendo la neumonía adquirida en la comunidad y la sinusitis que requieren de 6 a 14 días de terapia.

Existen distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles para los diferentes regímenes de dosificación.

### *Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:*

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

Claritromicina debe usarse junto con otros agentes antimicobacterianos. El tratamiento puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico.

### *Profilaxis para 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 junto con 30 mg de lansoprazol, dos veces al día, más 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día durante 10 días.

500 mg de claritromicina, dos veces al día, junto con 20 mg de omeprazol, dos veces al día más 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día durante 7-10 días.

### Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal y un 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. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días.

### Población pediátrica

El uso de Claritromicina 500 mg comprimidos de liberación inmediata no ha sido estudiado en niños menores de 12 años.

### Forma de administración

Vía oral.

Dado que el comprimido no se puede partir hay disponibles otras presentaciones comerciales para la aplicación de dosis de 250 mg.

### Posología

## **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 desequilibrio electrolítico ((hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

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

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, ivabradina 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 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 metaboliza 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 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 insuficiencias 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 y síntomas de una hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o tensión abdominal.

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 han recibido informes después de la comercialización de toxicidad a la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. 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).

#### 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: Debido a la aparición de resistencias 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 intensidad 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* acné común, 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, y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) 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 rabdomiólisis 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).

**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 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, apixabán y edoxabán 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.

#### **Advertencias sobre excipientes:**

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

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

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

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

#### 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 incrementando sus niveles lo que se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardiacas 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, se vio que 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).

#### Midazolam oral

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

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) 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 rabdomiólisis. Se han recibido notificaciones de rabdomiólisis 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-hidroxi 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 diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio 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 (R)-hidroxiclaritromicina no se vieron 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-hidroxiclaritromicina. 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).

### ***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 cardiacas, 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, ivabradina 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)

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

#### Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” por 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 hipoglucemia 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.

#### Corticoesteroides

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

#### Hidroxicloroquina y cloroquina

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

#### 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) 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. 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

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 farmacológicas***

#### 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-hidroxiclaritromicina, 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<sub>max</sub>) de saquinavir, unos valores 177% y 187% más altos que los observados con saquinavir solo.

El valor del AUC y la C<sub>max</sub> 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**

No ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la 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 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 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. 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 disponibles sobre el efecto de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de que se produzca mareo, vértigo, confusión y desorientación, que pueden darse con la medicación 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,

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)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Candidiasis Infección vaginal	Colitis pseudomembranosa Erisipelas
<b>Sangre y sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulocitosis Trombocitopenia
<b>Trastorno del sistema inmunitario<sup>5</sup></b>			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Anorexia Disminución del apetito	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico Estado confusional Despersonalización Depresión Desorientación Alucinaciones Sueños anormales

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)
				Manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Cefalea	, Mareo Somnolencia <sup>2</sup> Temblor	Convulsiones Ageusia Parosmia Anosmia Parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Trastornos del oído Tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma <sup>7</sup> Palpitaciones	<i>Torsade de Pointes</i> <sup>1</sup> Taquicardia ventricular <sup>1</sup> Fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia <sup>2</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales		Diarrea <sup>1</sup> Vómitos Dispepsia Náuseas Dolor abdominal	Gastritis Estomatitis Glositis Distensión abdominal <sup>4</sup> Estreñimiento Sequedad de boca Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda Decoloración de la lengua y los dientes
Trastornos hepato-biliares		Funcionamiento anormal del hígado	Colestasis Hepatitis Incremento de alanina-aminotransferasa Incremento de aspartato-aminotransferasa Incremento de gamma-glutamyltransferasa	Insuficiencia hepática Ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eccema Hiperhidrosis	Prurito Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> Necrólisis epidérmica tóxica <sup>1</sup> Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

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)
				Acné Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y musculoesquelético</b>				Miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				Insuficiencia renal Nefritis intersticial
<b>Trastornos generales y en el lugar de administración</b>			Malestar  Astenia Dolor torácico de pecho Escalofríos Fatiga	
<b>Exploraciones complementarias</b>			Incremento de la fosfatasa alcalina sérica Incremento de la lactato deshidrogenasa <sup>4</sup>	Incremento del cociente internacional normalizado <sup>2</sup> Aumento del tiempo de protrombina <sup>2</sup> , Coloración anormal de la orina

<sup>1</sup>Ver sección a)

<sup>2</sup> Ver sección c)

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

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 las etapas 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 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 11 años de edad. 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 leucocitos y 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 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 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: 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 esterazas, 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.

#### Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

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

#### **Sensibilidad**

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para 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 anaerobios 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</b>

<b>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 metilina 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.influenza 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.

#### **1.1.**

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Claritromicina se absorbe de forma adecuada y rápidamente desde el tracto gastrointestinal – principalmente en el yeyuno – pero sufre un amplio metabolismo de primer paso tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 250 mg de claritromicina es aproximadamente del 50%. La biodisponibilidad de la suspensión es idéntica o ligeramente superior a la de los comprimidos. El perfil farmacocinético de la suspensión en niños corresponde al de los adultos. La comida retrasa ligeramente la absorción, pero no afecta a la biodisponibilidad. Por tanto, claritromicina puede administrarse independientemente de la comida.

Debido a la estructura química de la claritromicina (6-O-Metileritromicina), es bastante resistente a la degradación por el ácido gástrico. Se observaron niveles plasmáticos máximos de 1 – 2 µg/ml de claritromicina en adultos tras la administración oral de 250 mg dos veces al día. Tras la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos eran 2,8 µg/ml. En niños, se observaron los siguientes parámetros en estado estacionario tras la novena dosis en un régimen de dosis de claritromicina de 7,5 mg/kg dos veces al día: Cmax 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.hora/ml y Tmax 2,8 horas. Los valores correspondientes promedio para el metabolito 14-OH eran respectivamente: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.hora/ml y 2,7 horas.

Tras la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día, el metabolito activo 14- hidroxilado alcanza concentraciones plasmáticas de 0,6 µg/ml. En estado estacionario se alcanza dentro de los 2 primeros días de dosificación.

### Distribución

Claritromicina penetra bien en distintos compartimentos, con un volumen de distribución aproximado de 200-400 L. Claritromicina presenta concentraciones en algunos tejidos que son varias veces más altas que el nivel en sangre. Se ha observado un aumento de los niveles en amígdalas y tejido pulmonar. Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica.

Claritromicina está unida a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% a todos los niveles terapéuticos.

## Metabolismo o Biotransformación

Claritromicina se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado. El metabolismo implica principalmente N-desalquilación, oxidación e hidroxilación estereoespecífica en la posición C 14.

La semivida de eliminación aumenta de 2-4 horas tras la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día a 5 horas tras la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día. Con dosificaciones de 250 mg cada 12 horas, la semivida del metabolito activo 14-hidroxi oscila entre 5 y 6 horas.

## Eliminación

Tras la administración oral de claritromicina radioactiva, se halló un 70 - 80% de la radioactividad en las heces. Aproximadamente un 20 -30% de claritromicina aparece como sustancia activa inalterada en la orina. La proporción aumenta con la dosis. La insuficiencia renal aumenta los niveles de claritromicina en plasma si no se reduce la dosis.

Se ha calculado que el aclaramiento plasmático total es aproximadamente 700 ml/min, con un aclaramiento renal de aproximadamente 170 ml/min.

## Poblaciones especiales

### Pacientes con alteración renal

La insuficiencia renal provoca un aumento de los niveles plasmáticos de claritromicina y del metabolito activo.

## Linealidad/No linealidad

El comportamiento farmacocinético 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 pre-clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima exposición humana 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*.

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 de 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**

#### Excipientes del núcleo:

Almidón pregelatinizado

Croscarmelosa sódica

Povidona 25 (E-1201)

Celulosa microcristalina (E-460)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E-470B)

#### Excipientes del recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Talco (E-553B)

Propilenglicol (E-1520)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

Conservar por debajo de 30°C

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

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**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

C/ General Aranzaz, 86  
28027 Madrid  
España

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

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**

Mayo 2025