

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Aristo 250 mg comprimidos recubiertos EFG  
Claritromicina Aristo 500 mg comprimidos recubiertos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina Aristo 250 mg comprimidos recubiertos EFG:  
Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de claritromicina.

Claritromicina Aristo 500 mg comprimidos recubiertos EFG:  
Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de claritromicina.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Los comprimidos de Claritromicina Aristo 250 mg son de forma redonda y ranurados en un cara.

Los comprimidos de Claritromicina Aristo 500 mg son de forma capsular.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina (ver sección 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, reagudización de 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  $\leq 50/\text{mm}^3$ ). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4  $\leq 100/\text{mm}^3$ .

#### Población pediátrica (menores de 12 años):

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis estreptocócica.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis y neumonías bacterianas.
- Otitis media aguda.

- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos.

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

#### **4.2. Posología y forma de administración**

##### Posología

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

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos y adolescentes de 12 años o mayores es de 250 mg dos veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos 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.

##### Población pediátrica (menores de 12 años)

La dosis habitual recomendada de claritromicina en menores de 12 años es de 7,5 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 500 mg dos veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen y de la gravedad de la infección. En el caso de faringitis estreptocócica será de 10 días en total.

Esta forma farmacéutica no es adecuada para la administración de dosis inferiores a 250 mg ni para aquellos pacientes que tengan problemas en la deglución.

##### 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 mayores de 12 años:** La dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día. **Población pediátrica (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, junto con 30 mg de lansoprazol, 2 veces al día, más 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día durante 10 días.

500 mg de claritromicina, 2 veces al día, junto con 20 mg de omeprazol 2 veces al día y 1.000 mg de amoxicilina 2 veces al día, durante 7 a 10 días.

Las tasas de erradicación de estas terapias triples son similares.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina  $<30$  mL/min la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, ó 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días.

#### Forma de administración

Vía oral

### **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 con 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.

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.
- Lomitapida (ver sección 4.5).

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

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

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

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

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

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de 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. En algunos de estos pacientes el desenlace fue fatal (ver sección 4.5). La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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

#### Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en pacientes tratados con macrólidos, incluida claritromicina (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).

- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con antecedentes de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

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

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

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

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

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

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

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

Anticoagulantes orales: Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dagibatrán, rivaroxaban, apixabán y edoxabán, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.5).

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

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

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

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

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

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

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos por interacciones farmacológicas:

##### Astemizol, cisaprida, domperidona, pimizida y terfenadina

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

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación de intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsade de pointes” (ver sección 4.3). En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

##### Ergotamina/dihidroergotamina

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

##### 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.

##### Midazolam oral

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

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

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que reciben

claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

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

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

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

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

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

Los inductores fuertes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxiclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

#### Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

#### Fluconazol

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

#### Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina. La  $C_{max}$  de la claritromicina se incrementó en un 31 %, la  $C_{min}$  en un 182 % y el AUC en un 77 % con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14-hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria

una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50 %. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75 %. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

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

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

#### Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

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

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

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

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

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

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

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

#### Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Por la prolongación del intervalo QT durante la co-administración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su

monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

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

#### Corticosteroides

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

#### Hipoglucemiantes orales/insulina

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

#### Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $t_{1/2}$  aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

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

#### Tolterodina

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

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

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de fármacos de midazolam via oral, podría eludir la eliminación presistémica del fármaco lo que probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de la administración de midazolam via intravenosa. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la

isoenzima CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de la isoenzima CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

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

### **Otras interacciones farmacológicas**

#### Colchicina

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

#### Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

#### Zidovudina

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

#### Fenitoína y Valproato

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

### **Interacciones medicamentosas bidireccionales:**

#### Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función

renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

#### Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina así como las de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

#### Itraconazol

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

#### Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y  $C_{max}$  en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y  $C_{max}$  de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No ha sido establecida la inocuidad de 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 tres primeros meses de embarazo.

Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para el empleo durante el embarazo.

A partir de los resultados variables obtenidos de los estudios con animales y la experiencia en humanos, no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el desarrollo 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.

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

### Lactancia

La claritromicina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibe alrededor de un 1,7% de la dosis de claritromicina ajustada al peso de la madre.

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 demostrado ninguna evidencia de efectos dañinos (ver sección 5.3).

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

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

## **4.8. Reacciones adversas**

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

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

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

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

La Tabla siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con claritromicina comprimidos de liberación inmediata.

Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención:

muy frecuente ( $>1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia postcomercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

Sistema orgánico	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 <1/10	Poco frecuente ≥ 1/1000 <1/100	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensoñaciones, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Mareo, Somnolencia <sup>2</sup> , temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma <sup>1</sup> , palpitaciones	Torsades de pointes <sup>1</sup> , taquicardia ventricular <sup>1</sup> , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia <sup>2</sup>
Trastornos gastrointestinales		Diarrea <sup>1</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Gastritis, estomatitis, glositis, distensión abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Colestasis, hepatitis, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa	Insuficiencia hepática <sup>1</sup> , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Prurito, urticaria	Síndrome de Steven Johnson <sup>1</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>1</sup> , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné,

				pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo				Miopatía
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Malestar, astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga	
Exploraciones complementarias			Aumento de fosfatos alcalina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica	Aumento de la razón normalizada internacional <sup>2</sup> , prolongación del tiempo de protombina <sup>2</sup> , color anormal de la orina

<sup>1</sup> Ver sección a).

<sup>2</sup> Ver sección c).

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

En algunos de los casos de rabdomiólisis, 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 inmunocomprometidos (ver sección e)

### ***d. Poblaciones pediátricas***

Los ensayos clínicos se han realizado utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 11 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años de edad deben usar suspensión pediátrica de claritromicina. 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 de edad.

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

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

#### ***Pacientes inmunocomprometidos***

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

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica

(SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg ó 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4.000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los leucocitos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

### **4.9. Sobredosis**

Los informes indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina, cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales.

Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosificación deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de soporte. Como en otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de 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.

El metabolito 14-hidroxi de claritromicina también posee actividad antibacteriana. 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 estererasas, mutaciones cromosómicas que alteran la subunidad 50s ribosómica.

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

Puntos de corte

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

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

### Sensibilidad

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

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

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Microorganismos aerobios Gram-negativos</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> Grupos A, B, C, G
<b>Microorganismos intrínsecamente resistentes</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA
<b>Micobacterias</b>
<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium chelonae</i>

*Mycobacterium fortuitum*  
*Mycobacterium avium complex* (MAC) formado por:  
*Mycobacterium avium*  
*Mycobacterium intracellulare*.

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

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

### **Helicobacter**

*Helicobacter pylori*

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

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

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

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococci* (Grupo C,F,G)

*Viridans group streptococci*

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

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

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

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

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

*Bacteroides melaninogenicus*

### **Espiroquetas**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

### **Campylobacter**

*Campylobacter jejuni*

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

Se descubrió que la claritromicina es de dos a diez veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección animal. Se demostró, por ejemplo, ser más efectivo que eritromicina en la infección sistémica del ratón, absceso subcutáneo del ratón y tracto respiratorio del ratón en infecciones causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayas con infección por

*Legionella* este efecto fue más pronunciado; Una dosis intraperitoneal de 1,6 mg / kg / día de claritromicina fue más efectiva que 50 mg / kg / día de eritromicina.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### 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 es aproximadamente del 50 %. 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: C<sub>max</sub> 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.hora/ml y T<sub>max</sub> 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

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

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

Los efectos en estudios 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 a 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**

#### Núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa sódica

Povidona k 25

Celulosa microcristalina (E 460)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)

Dióxido de titanio (E 171)

Talco (E 553b)

Propilenglicol

### **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**

Blister de PVC/Al

Claritromicina Aristo 250 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases de 14 y 500 (envase clínico) comprimidos recubiertos.

Claritromicina Aristo 500 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases de 14, 21 y 500 (envase clínico) comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

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

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

ARISTO PHARMA IBERIA, S.L.

C/ Solana, 26

28850 Torrejón de Ardoz

Madrid, España

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

Claritromicina Aristo 250 mg comprimidos recubiertos EFG, N° Reg.: 64.662

Claritromicina Aristo 500 mg comprimidos recubiertos EFG, N° Reg.: 64.663

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

Abril 2002

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

Marzo 2024

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