FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Sandoz 25 mg/ml granulado para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución 1 ml de suspensión oral contiene 25 mg de claritromicina,
5 ml de suspensión oral contienen 125 mg de claritromicina.

Excipientes con efecto conocido:
Cada 5 ml de suspensión reconstituída contiene 2,4 g de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Gránulos de color blanco a beige.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicado en adultos, adolescentes y niños, de 6 meses a 12 años, para el tratamiento de las siguientes infecciones agudas y crónicas, cuando sean causadas por organismos susceptibles a claritromicina:

- infecciones del tracto respiratorio superior, tales como amigdalitis/faringitis, cuando el tratamiento con antibióticos betalactámicos no es adecuado,
- otitis media aguda en niños,
- infecciones del tracto respiratorio inferior tales como neumonía adquirida en la comunidad,
- sinusitis y exacerbación aguda de bronquitis crónica en adultos y adolescentes mayores de 12 años,
- infecciones cutáneas e infecciones del tejido blando de gravedad leve a moderada.

Para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes adultos con úlceras asociadas a *H. pylori*. ver sección 4.2. en combinación adecuada con regímenes terapéuticos antibacterianos y medicamentos antiulcerosos.

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

4.2. Posología y forma de administración

La dosis de claritromicina depende del estado clínico del paciente y, en cualquier caso, debe ser definida por el médico.

Adultos y adolescentes:

Dosis estándar: la dosis habitual es 250 mg dos veces al día.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento con dosis altas (infecciones graves): la dosis habitual se puede incrementar a 500 mg dos veces al día en caso de infecciones graves.

Eliminación de Helicobacter pylori en adultos:

En pacientes con úlcera gastroduodenal asociada a *H. pylori* como parte de la primera línea del tratamiento de la triple terapia en una dosis de 500 mg dos veces al día. Se deber tener en cuenta las recomendaciones nacionales para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

Las dosis máximas recomendadas se deben reducir proporcionalmente a la insuficiencia renal.

Con tasas de aclaramiento de creatinina inferiores a 30 ml/min, se debe reducir la dosis a 250 mg diariamente o, en las infecciones más graves, a 250 mg dos veces al día. La duración del tratamiento no debe exceder los 14 días en estos pacientes.

Niños de 6 meses a 12 años:

La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg dos veces al día.

Para 25 mg/ml de suspensión oral:

Peso	Edad	Dosis
8 – 11 kg	1 – 2 años	2,5 ml dos veces al día
12 – 19 kg	2 – 4 años	5,0 ml dos veces al día
20 – 29 kg	4 – 8 años	7,5 ml dos veces al día
30 – 40 kg	8 – 12 años	10,0 ml dos veces aldía

Los niños que pesen menos de 8 kg se deben tratar en función de su peso corporal.

Se han realizado ensayos clínicos utilizando claritromicina pediátrica en suspensión, en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben tomar claritromicina pediátrica en suspensión (granulado para suspensión oral). La experiencia del tratamiento con claritromicina en niños menores de 6 meses es limitada.
El efecto sobre la indicación neumonía adquirida en comunidad en niños menores de 3 años no está documentado.

En caso de insuficiencia renal, especialmente si el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min, se debe reducir la dosis a la mitad, por ejemplo 7,5 mg/kg una vez al día, y la duración del tratamiento no debe exceder de 14 días.

Duración del tratamiento:
La duración del tratamiento con claritromicina depende de la condición clínica del paciente. La duración del tratamiento, en cualquier caso, debe ser establecida por el médico.

- La duración habitual del tratamiento en niños menores de 12 años es de 5 a 10 días.
- La duración habitual del tratamiento en adultos y adolescentes es de 6 a 14 días.
- Se debe continuar el tratamiento durante al menos 2 días después de la desaparición de los síntomas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- En infecciones por *Streptococcus pyogenes* (como estreptococo betahemolítico) la duración del tratamiento debe ser al menos de 10 días.
- El tratamiento combinado para la erradicación de la infección por *H. pylori*, p.ej., 500 mg dos veces al día en combinación con 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día y 20 mg de omeprazol dos veces al día se debe prolongar durante 7 días.

Forma de administración

Antes de la administración los gránulos se deben reconstituir con agua, ver sección 6.6.
Para la administración tras la reconstitución, se utiliza una jeringa dosificadora para uso oral de PE/PP (polietileno/polipropileno) o una cuchara dosificadora de PP (polipropileno).

Los gránulos para suspensión oral pueden producir un sabor amargo residual si permanece en la boca. Esto se puede evitar mediante la ingesta de algún alimento o bebida inmediatamente después de la administración de la suspensión.

Claritromicina se puede administrar independientemente de los alimentos. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad. Los alimentos sólo retrasan ligeramente el comienzo de absorción de claritromicina.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes principios activos está contraindicada: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsade de Pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante con ticagrelor, ivabradina o ranolazina está contraindicada.

La administración concomitante de claritromicina y alcaloides del cornezuelo del centeno (p.ej., ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que puede dar lugar a intoxicación ergótica (ver sección 4.5).

Claritromicina no se debe administrar a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada) o arritmia ventricular cardiaca, incluyendo torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

No se debe utilizar claritromicina concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que son extensamente metabolizados por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante de claritromicina y lomitapida está contraindicada (ver sección 4.5).

Claritromicina no se debe administrar a pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

No se debe utilizar claritromicina en pacientes con insuficiencia hepática grave en combinación con alteración renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como con otros inhibidores potentes de CYP3A4, claritromicina no se debe usar en pacientes que toman colchicina.

La administración concomitante de claritromicina y midazolam oral está contraindicada (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se metaboliza principalmente en el hígado. Por tanto, claritromicina se debe administrar con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. Se debe tener precaución también cuando se administra claritromicina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Con claritromicina se han notificado casos de disfunción hepática, que incluye aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y suele ser reversible. Se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática mortal (ver sección 4.8). Algunos pacientes podrían haber padecido una enfermedad hepática pre-existente o podrían haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes de que suspendan el tratamiento y contacten con el médico en el caso de presentar signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscurecida, prurito o sensibilidad abdominal.

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo macrólidos, cuya gravedad puede variar desde leve a potencialmente mortal. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, cuya gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede llevar al sobrecrecimiento de *C. difficile*. Se debe considerar la posibilidad de DACD en pacientes que desarrollen diarrea tras el uso de antibióticos. Se requiere una historia médica cuidadosa, ya que se ha comunicado que la DACD puede producirse más de 2 meses después de la administración del tratamiento antibiótico. Por lo tanto, la interrupción del tratamiento con claritromicina se debe considerar, independientemente de la indicación. Se deben realizar pruebas microbiológicas e instaurar el tratamiento inicial adecuado. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo intestinal.

Se han notificado casos post-comercialización de toxicidad por colchicina con el uso concomitante de claritromicina con colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales se produjeron en pacientes con insuficiencia renal. Se han notificado muertes en algunos de estos pacientes (ver sección 4.5). La administración concomitante de colchicina de colchicina y claritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución con la administración concomitante de claritromicina y triazolbenzodiacepinas, como triazolam y midazolam intravenoso u oral (oromucosal) (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución con la administración conjunta de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función auditiva y vestibular durante y después del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardiaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y Torsades de Pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido Torsades 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 con alteraciones electrolíticas. No se debe administrarclaritromicina a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).
- Claritromicina no se debe administrar 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 resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluida claritromicina. Cuando se receta claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

Neumonía: en vista de la aparición de reistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar un test de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Para la neumonía adquirida en el hospital, se debe usar claritromicina en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de moderadas a graves: estas infecciones están causadas con mayor frecuencia por *Staphylococcus aureus* y *Strptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realice un test de sensibilidad. En los casos en los que un antibiótico *beta*-lactámico no pueda ser usado (p.ej., alergias), otros antibióticos, como clindamicina, pueden ser el tratamiento de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos solo juegan un papel importante en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum,* acné vulgar y erisipelas; y en aquellas situaciones en las que los tratamientos con penicilinas no puedan ser utilizados.

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

Claritromicina se debe utilizar con precaución cuando se administra concomitantemente con medicamentos que inducen el citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMGCoA (estatinas)*:* el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con otras estatinas. Se han notificado rabdomiólisis en pacientes que toman claritromicina y estatinas. Los pacientes deberán estar monitorizados por la aparición de signos o síntomas de miopatía. En las situaciones en las que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda interrumpir, se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

recomienda prescribir la dosis más baja registrada para estatina. Se puede considerar que el uso de estatinas no es dependiente del metabolismo CYP3A (p. ej fluvastatinas) (ver sección 4.5).

Agentes hipoglucémicos orales/insulina: el uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en una hipoglucemia significativa. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucemia (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: existe riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas en el International Normalized Ratio (INR) y en el tiempo de protrombina cuando claritromicina se administra concomitantemente con warfarina (ver sección 4.5). 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). El INR y los tiempos de protrombina se deben monitorizar regularmente mientras los pacientes reciban claritromicina y anticoagulantes orales al mismo tiempo.

Para organismos resistentes se puede usar el tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para el tratamiento de la infección por *H.pylori*.

Los tratamientos de uso prolongado, al igual que otros antibióticos, pueden dar lugar a la colonización con mayor número de bacterias no susceptibles y hongos. Si ocurre una sobreinfección, se debe iniciar un tratamiento apropiado.

Se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, como lincomicina y clindamicina.

Los pacientes hipersensibles a lincomicina o clindamicina también pueden ser hipersensibles a la claritromicina. Por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriba claritromicina a estos pacientes.

Cuando la función renal es insuficiente, la dosis de claritromicina debe reducirse adecuadamente dependiendo del grado de deterioro (ver sección 4.2). En pacientes de edad avanzada, la posibilidad de insuficiencia renal se debe considerar. Se recomienda precaución con insuficiencia renal grave.

Claritromicina es un inhibidor del CYP3A4, y el uso concomitante con otros medicamentos que son metabolizados en gran medida por esta enzima se debe limitar a las situaciones en que se indique claramente (ver sección 4.5).

Exacerbación o agravación de la miastenia grave puede ocurrir.

Claritromicina Sandoz contiene sacarosa y sodio
Este medicamento contiene 2,4 mg de sacarosa por 5 ml de suspensión lista para utilizar, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 5 ml de suspensión reconstituída; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 interacciones farmacológicas graves:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida, terfenadina, hidroxicloroquina y cloroquina
Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban recibiendo claritromicina y cisaprida concomitantemente. Esto puede producir una prolongación del QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". Se han observado efectos similares en pacientes tomando claritromicina y pimozida concomitantemente (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos pueden alterar el metabolismo de terfenadina, dando lugar a un incremento de los niveles de terfenadina, que han sido asociados ocasionalmente con arritmias cardiacas como prolongación QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver sección 4.3). En un estudio llevado a cabo en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina dio lugar a un aumento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y a una prolongación del intervalo QT, que no condujo a ningún efecto clínicamente relevante. Se han observado efectos similares en la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

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.

Ergotamina/dihidroergotamina
Notificaciones post-comercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado a toxicidad ergótica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.
La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada (ver sección 4.3).

Midazolam oral
Cuando se coadministró midazolam con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)
El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) dado que estas estatinas se metabolizan extensamente por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta sus concentraciones plasmáticas, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede interrumpir, se debe suspender el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir las dosis más bajas registradas de estatinas. Se debe considerar que el uso de estatinas no es dependiente del metabolismo CYP3A (p. ej., fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas (ver sección 4.3).

Efecto de otros medicamentos sobre claritromicina

Los inductores potentes del CYP3A (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina, lo que puede dar lugar a niveles sub-terapéuticos de claritromicina, y a una reducción de la eficacia. Además, puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos de los inductores de CYP3A lo que puede aumentar los niveles de la claritromicina debido a la inhibición del CYP3A (ver también la ficha técnica del inhibidor del CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifambutina y claritromicina resultó en un aumento y disminución, respectivamente, de los niveles séricos de éstas, seguida de un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o sospecha que los siguientes principios activos afectan a las concentraciones de claritromicina circulantes; puede ser necesario ajustar la dosis de claritromicina o considerar un tratamiento alternativo:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina
Los inductores potentes del sistema metabólico citocromo P450 tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto, disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras incrementan los niveles del metabolito 14-OH-claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico final se puede ver alterado durante el tratamiento concomitante con claritromicina y los inductores enzimáticos.

Etravirina
La exposición de claritromicina se redujo con etravirina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina, se incrementaron. Esto es debido a que el 14-OH-claritromicina reduce la actividad del Complejo Mycobacterium avium (CAM), la mayor parte de la actividad de este patógeno se puede ver alterada; por lo tanto se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento del CAM.

Fluconazol
La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a elevaciones en las concentraciones mínimas medias en estado de equilibrio (Cmin) de claritromicina y en el área bajo la curva (AUC) de 33% y 18% respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se vieron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de dosis de claritromicina.

Ritonavir
Un estudio farmacocinético ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas resulta en una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La Cmax de claritromicina aumenta un 31%, Cmin aumenta un 182% y AUC aumenta un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observa una inhibición completa esencial de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la gran ventana terapéutica para claritromicina, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: para pacientes con CL_{CR} de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir al 50 %. En pacientes con un CL_{CR} <30 ml/min la dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de claritromicina se debe disminuir un 75%. Las dosis de claritromicina superiores a 1 mg/día no se deben coadministrar con ritonavir.

Se deben considerar reducciones de dosis semejantes en pacientes con función renal reducida cuando ritonavir se usa como inductor farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo azatanavir y saquinavir (ver sección mas abajo "Interacciones con otros medicamentos bidireccionales").

Efecto de claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en el citocromo CYP3A

La administración concomitante de claritromicina, conocido inhibidor del CYP3A, y un medicamento metabolizado principalmente por el CYP3A, se puede asociar a elevaciones en las concentraciones de éste que podría incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante. El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que reciben los sustratos de CYP3A astemizol cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes" (ver secciones 4.3 y 4.4). El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo de centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa, metabolizados principalmente por 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 conocidos como sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) y/o si el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima.
Se pueden considerar ajustes de dosis y cuando sea posible, las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A se deben controlar de cerca en pacientes que reciben al mismo tiempo claritromicina. Los fármacos o clases de fármacos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es completa) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (p.ej., warfarina, rivaroxaban, apixaban), antipsicóticos atípicos (p.ej.,, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina. Medicamentos que interactúan mediante mecanismos similares a través de otras isoenzimas del citocromo P450 incluyen: fenitoína, teofilina y valproato.

Corticosteroides

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.

Antiarrítmicos

Se han notificado casos de torsades de pointes en pacientes a los que se ha administrado concomitantemente claritromicina con quinidina o disopiramida. Se deberá monitorizar el electrocardiograma para detectar prolongaciones del QT durante la coadministración de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles plasmáticos de quinidina y disopiramidina se deben vigilar durante el tratamiento con claritromicina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existen estudios post-comercialización de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida Por lo tanto los niveles de glucosa en sangre se deben vigilar durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus

El uso concomitante de claritromicina oral y ciclosporina o tacrolimus ha dado lugar a un aumento de más del doble de los niveles la C_{min} de ambos, ciclosporina y tacrolimus. Se esperan efectos similares en el caso de sirolimus. Al inicio del tratamiento con claritromicina, en pacientes que ya estén recibiendo alguno de estos agentes inmunosupresores, ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, se deberán monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos y disminuir las dosis adecuadamente. Cuando se suspenda el tratamiento con claritromicina en estos pacientes, se deberán vigilar estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus por si fuera necesario de nuevo reajustar la dosis.

Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán)

El uso de claritromicina en pacientes tomando warfarina puede potenciar los efectos de warfarina.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los anticoagulantes orales 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).

El tiempo de protrombina se debe monitorizar frecuentemente en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

Agentes hipoglucémicos orales/insulina

Cuando se administran concomitantemente claritromicina con ciertos hipoglucemiantes, como nateglinida y repaglinida, pueden dar lugar a la inhibición de la enzima CYP3A y causar hipoglucemia. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Omeprazol

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

Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa se metabolizan, en parte, por el CYP3A, y CYP3A se puede inhibir por la administración concomitante con claritromicina. La administración concomitante de claritromicina con sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo puede resultar muy probablemente en un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. La reducción de las dosis de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo se debe considerar cuando se administran junto a claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Resultados de estudios clínicos indican que hay un aumento modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$), de los niveles de teofilina o carbamazepina circulante, cuando cualquiera de esos medicamentos se administra junto a claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tolterodina
La ruta principal de metabolismo de tolterodina es mediante la vía de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto poblacional desprovisto de CYP2D6, la ruta metabólica identificada fue la vía CYP3A. En este subgrupo de población, la inhibición del CYP3A resulta en valores séricos significativamente más altos de tolterodina. Una reducción en la dosis de tolterodina puede ser necesaria en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores lentos de CYP2D6.

Triazolobenzodiacepinas (p. ej. Alprazolam, midazolam, triazolam)
Cuando midazolam se administró concomitantemente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam se incrementó en 2,7 veces tras la administración intravenosa de midazolam; y en 7 veces tras la administración oral. La administración concomitante de claritromicina y midazolam oral se debería evitar. Si midazolam intravenoso se administra junto con claritromicina, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente para permitir el ajuste de dosis. La administración de la sustancia activa midazolam por vía oromucosa, que puede evitar la eliminación presistémica de la sustancia activa, probablemente de como resultado una interacción similar a la observada después de la administración intravenosa de midazolam en lugar de la administración oral. Se deben aplicar las mismas precauciones a otras benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4, especialmente triazolam y alprazolam. Para benzodiazepinas no dependientes de esta vía para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable que se produzca una interacción clínicamente relevante.

Existen notificaciones post comercialización de interacciones entre medicamentos y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (p.ej., somnolencia y confusión), con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere la monitorización de los pacientes para controlar el posible aumento de efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos
Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos (ver sección 4.4).

Colchicina
Colchicina es un sustrato del CYP3A y del transportador glicoproteína P (gpP). Claritromicina y otros macrólidos inhiben al CYP3A y a la gpP. Cuando claritromicina se administra junto a colchicina, la inhibición de la gpP y/o CYP3A por claritromicina puede conducir a una exposición elevada a la colchicina (ver sección 4.3 y 4.4).

Digoxina
Se sabe que digoxina es un sustrato para el transportador glicoproteína (gpP).
Claritromicina es conocida como inhibidor gpP. Cuando se administran concomitantemente claritromicina y digoxina, la inhibición de gpP por claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición de digoxina. Se ha reportado en la vigilancia post-autorización, concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina y digoxina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos debido a la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorizar cuidadosamente mientras los pacientes reciban digoxina y claritromicina concomitantemente.

Zidovudina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración oral simultánea de comprimidos de claritromicina y zidovudina en pacientes adultos infectados por el VIH puede reducir las concentraciones de zidovudina en estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina oral administrada de forma concomitante, esta interacción se puede evitar mediante el escalonado de las dosis de claritromicina y zidovudina, permitiendo un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece tener lugar en pacientes pediátricos infectados por el VIH que tomen claritromicina suspensión con zidovudina o didesoxinosina. Cuando claritromicina se administra por perfusión intravenosa es improbable que se produzca esta interacción .

Fenitoína y Valproato

Se han notificados casos espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina, con medicamentos que se cree no son metabolizados por el CYP3A (p. ej., fenitoína y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren conjuntamente con claritromicina. Se han notificado aumentos en los valores séricos.

Otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglucósidos

En el caso de administración conjunta de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglucósidos, se debería llevar a cabo la monitorización de las funciones vestibular y auditiva durante el tratamiento y tras el mismo (ver sección 4.4).

Interacciones entre medicamentos bidireccionales

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen evidencias de una interacción bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) resultó en un incremento de dos veces en la exposición de claritromicina y un descenso del 70% de exposición de 14-OH-claritromicina; con un incremento del 28% en el AUC de atazanavir. Debido al ancho margen terapéutico de claritromicina, no es necesario una redución de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 mL/min), la dosis de claritromicina se debe reducir al 50%. Para aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 mL/min, la dosis de claritromicina se reducirá en un 75%, utilizando para ello una formulación de claritromicina adecuada. Dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas junto a inhibidores de la proteasa.

Bloqueantes de los canales de calcio

Se recomienda precaución con la administración concomitante de claritromicina y bloqueantes de los canales de calcio metabolizados vía CYP3A4 (p.ej., verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina como los bloqueantes de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, y dan lugar a una interacción bidireccional. Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede incrementar los niveles plasmáticos de claritromicina. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente para detectar posibles signos o síntomas de un aumento o prolongacion en el efecto farmacológico.

Saquinavir

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen evidencias de una interacción bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con saquinavir (cápsulas blandas, 1.200 mg tres veces al día) en 12 voluntarios sanos resultó en valores de AUC y C_{max} para saquinavir en el estado de equilibrio de 177% y 187% superiores a aquellos encontrados con el uso de saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{max} para claritromicina fueron aproximadamente un 40% superiores a los encontrados en el uso de claritromicina sola. No se requiere un ajuste de las dosis cuando ambos medicamentos se administran juntos durante un periodo de tiempo limitado, a las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones llevadas a cabo en estudios de interacción con el uso de saquinavir en formulación de c¡"sula' blandas pueden no ser representativas de los efectos de saquinavir en forma de cápsula dura. Las observaciones llevadas a cabo en estudios de interacción con el uso de saquinavir por si solo, pueden no ser representativas de los efectos de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra concomitantemente con ritonavir, se deben tener en consideración los potenciales efectos de ritonavir sobre claritromicina.

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

Hidroxicloroquina y cloroquina
Claritromicina se debe utilizar 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para el empleo durante el embarazo. A partir de los resultados variables obtenidos de los estudios con animales y la experiencia en humanos, no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En algunos estudios observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios. Por consiguiente, no se aconseja el uso durante el embarazo sin una evaluación minuciosa de los beneficios frente a los riesgos.

Lactancia
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. Por tanto, se puede producir diarrea e infección por hongos en las membranas mucosas en el niño lactante, de modo que se puede tener que interrumpir la lactancia. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. El beneficio para la madre se debe sospesar frente al posible riesgo del niño.

Fertilidad
No hay datos disponibles sobre el efecto de claritromicina sobre la fertilidad en humanos. En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos nocivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos sobre el efecto de claritromicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de realizar estas actividades, se debe tener en cuenta que se pueden producir reacciones adversas como mareos, vértigo, confusión y desorientación. La alteración visual y la visión borrosa pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes y frecuentes relacionadas con claritromicina tanto para población adulta como pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Suelen ser reacciones de intensidad leve y son concordantes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver sección 4.8.b).

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

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos de la experiencia post-marketing con todas las formulaciones de claritromicina (gránulos para suspensión oral, comprimidos recubiertos con película y comprimidos de liberación prolongada).

Las reacciones que pueden estar relacionadas con claritromicina se muestran en la Clasificación por Órganos y Sistemas usando la siguiente relación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y frecuencia no conocida (reacciones adversas de la experiencia post-comercialización; no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad puede ser evaluada.

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal.
No conocida*: colitis pseudomembranosa, erisipelas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia[4], trombocitemia[3], eosinofilia[4].
No conocida*: agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico*
Poco frecuentes: reacción anafiláctica[1], hipersensibilidad.
No conocida*: reacción anafiláctica, angiodema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: anorexia, diminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: insomnio.
Poco frecuentes: ansiedad, nerviosismo[3].

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No conocida*: trastorno psicótico, estado confusional[5], despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: disgeusia, cefaleas.
Poco frecuentes: pérdida de conciencia[1], discinesia[1], mareo, somnolencia*[5], temblor.
No conocida*: convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia.

Trastornos oculares
No conocida*: alteración visual y visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: vértigo, audición alterada, acúfenos.
No conocida*: sordera.

Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: paro cardíaco[1], fibrilación auricular[1], prolongación del intervalo QT en electrocardiograma[*], extrasístoles[1], palpitaciones.
No conocida*: torsades de pointes*, taquicardia ventricular* , fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares
Frecuentes: vasodilatación[1].
No conocida*: hemorragia[#].

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1].

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea*, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal.
Poco frecuentes: esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia, proctalgia.
No conocida*: pancreatitis, decoloración de dientes y lengua.

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: prueba anormal de la función hepática.
Poco frecuentes: colestasis[4], hepatitis[4], aumento de la alanino aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa[4].
No conocida*: fallo hepático*, ictericia hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: erupción, hiperhidrosis
Poco frecuentes: dermatitis ampollar[1], prurito, urticaria, erupción máculo-papular[5]
No conocida*: reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, reacción a fármacocon eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivoPoco frecuentes: espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2].
No conocida*: rabdomiólisis[2,6], miopatía.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: aumento de creatinina en sangre[1], aumento de urea en sangre[1].
No conocida*: fallo renal, nefritis intersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: flebitis en el lugar de la inyección[1].
Frecuentes: dolor en el lugar de la inyección[1], inflamación en el lugar de la inyección[1].
Poco frecuentes: malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor de pecho[4], escalofríos[4], fatiga[4].

Exploraciones complementarias
Poco frecuentes: relación de albúmina globulina anormal[1], aumento de la fosfatasa alcalina en sangre[4], aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre[4].
No conocida*: Índice Internacional normalizado aumentado[#], prolongación del tiempo de protrombina[#], coloración anormal de la orina.

[1] RAM notificadas solo para la formulación de polvo para solución inyectable.
[2] RAM informadas solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada
[3] reacciones adversas notificadas solo para los gránulos para la formulación de suspensión oral
[4] reacciones adversas notificadas solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata
[5,6] ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

* Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se estima que la exposición de los pacientes supera los mil millones de días de tratamiento de pacientes con claritromicina.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En algunos de los informes de rabdomiólisis, claritromicina se administró de forma concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).
Ha habido informes posteriores a la comercialización de las interacciones medicamentosas y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (p. ej., somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda la monitorizacion del paciente para aumentar los efectos farmacológicos del SNC (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales: Reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección e).

d. Población pediátrica

Se han llevado a cabo estudios clínicos utilizando claritromicina pediatrica en suspensión en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben tomar claritromicina en suspensión pediatrica.

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

e. Otras poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo para infecciones por micobacterias, a menudo fue difícil distinguir entre reacciones adversas posiblemente asociadas a la administración de claritromicina y los signos subyacentes de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras enfermedades concurrentes.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, fueron: náuseas, vómitos, trastorno del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción, flatulencia, cefalea, estreñimiento, alteración de la audición, elevaciones de la transaminasa Glutamato-Oxalacetato sérica (SGOT) y de la transaminasa Piruvato-Oxalacetato sérica (SGPT). Efectos adversos adicionales de menor frecuencia incluyen: disnea, insomnio y boca seca. Las incidencias fueron comparables para pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero fueron generalmente 3 ó 4 veces más frecuentes en aquellos pacientes en tratamiento con dosis diarias totales de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos, las valoraciones analíticas se realizaron mediante el análisis de aquellos valores que se encontraban fuera de los niveles seriamente alterados (es decir, en el extremo del límite superior o inferior) para la prueba en concreto. En base a este criterio, entre el 2 y el 3% de los pacientes que recibieron 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina al día presentaron valores anormalmente elevados de SGOT y SGPT; y valores anormalmente bajos de los recuentos de leucocitos y plaquetas. Un porcentaje más bajo de pacientes en estos dos grupos de dosificación también presentaron valores elevados de Nitrógeno Ureico en sangre (BUN). Se encontraron incidencias ligeramente superiores para todos los parámetros, salvo el recuento de leucocitos, en pacientes que recibieron 4.000 mg al día de claritromicina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas por intoxicación

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales . Un paciente que tenía un historial de trastorno bipolar ingirió ocho gramos de claritromicina y mostró alteración del estado mental, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Terapia por intoxicación:

No existe un antídoto específico para una sobredosis. Al igual que con otros macrólidos , no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodialisis o dialisis peritoneal.

Las reacciones adversas por sobredosificación deberían tratarse mediante la eliminacion inmediata del medicamento administrado pendiente de absorber y un tratamiento de soporte adecuado..

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para usos 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. Es muy potente frente a una amplia gama de organismos aerobios y anaeróbicos grampositivos y gramnegativos. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de claritromicina son generalmente dos veces inferiores a las de eritromicina.

El metabolito14-hidroxi de claritromicina también posee actividad antimicrobiana. Las CIMs de este metabolito son iguales o dos veces superiores a las CIMs de la sustancia inalterada, excepto para *Haemophilus influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que la sustancia inalterada.

Relación PK/PD
Para claritromicina, la relación entre AUC y CIM es el principal parámetro PK/PD relacionado con su eficacia.

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

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

Puntos de corte

EUCAST (Comité Europeo para las pruebas de sensibilidad microbiana)

PATÓGENOS	SENSIBLES (mg/L)	RESISTENTES (mg/L)
***Staphylococcus* spp.**	≤ 1	>2
Streptococcus* spp *(grupos A,B,C,G)	≤ 0,25	>0,51
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	>0,5
Haemophilus influenzae	≤ 1	>32
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25	>0,5

Sensibilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. En caso necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia de la resistencia local haga cuestionar la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones.

Patógenos 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.

Especies comúnmente sensibles
Microorganismos aerobios grampositivos *Streptococcus pyogenes* [1]
Microorganismos aerobios gramnegativos *Haemophilus influenzae* [$] *Moraxella catarrhalis* *Helicobacter pylori* [2]
Otros microorganismos *Chlamydophila pneumonia* [o] *Legionella pneumophila* [o] *Mycobacterium avium* [o]
Mycobacterium chenolae
Mycobacterium intracellulare [o]
Mycoplasma pneumoniae
Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
Microorganismos aerobios grampositivos *Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina) *Staphylococcus aureus* (resistentes a meticilina) [+] *Streptococcus pneumoniae*
Organismos inherentemente resistentes
Microorrganismos aerobios grampositivos *Escherichia coli* *Klebsiella spp* *Pseudomonas aeruginosa*

[o] Sin datos actualizados disponibles en el momento de la publicación de los comprimidos. La literatura primaria, literatura científica estándar y las recomendaciones terapéuticas asumen sensibilidad.
[$] Sensibilidad inherente de la mayoría de los aislados muestra resistencia intermedia
[+] Resistencia superior al 50%, al menos en la región.
[1] En ciertos estudios, los ratios de resistencia ≥10%.
[2] El ratio de resistencia es ≥10% en pacientes tratados previamente.

Otra información

La mayor parte de la experiencia clínica disponible sobre ensayos clínicos aleatorizados indica que claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con otro antibiótico, por ejemplo, amoxicilina o metronidazol y, por ejemplo, omeprazol (administrado a niveles autorizados) durante 7 días alcanzan un > 80% de erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlceras gastroduodenales. Como se esperaba, se observaron tasas de erradicación significativamente más bajas en pacientes con cepas aisladas de *H. pylori*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

resistentes a metronidazol. Por ello, se debe tener en cuenta la información local sobre la prevalencia de resistencia y las guías terapéuticas locales al elegir la combinación adecuada para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Además, en pacientes con infección persistente, debe tenerse en cuenta el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un medicamento antimicrobiano para un régimen de tratamiento nuevo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Claritromicina se absorbe bien 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 perfil de la suspención en los adultos. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción, pero no afecta a la biodisponibilidad. Por tanto, claritromicina se puede administrar independientemente de los alimentos. Debido a su estructura, 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_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.hora/ml y T_{max} 2,8 horas. Los valores promedio correspondientes 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 con un pico de 0,6 µg/ml. El 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 se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 80% a niveles terapéuticos.

Biotransformación y eliminación:
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 farmacocinética de claritromicina es no lineal debido a una saturación del metabolismo hepático a dosis altas. 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.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de 4 semanas de duración en animales, se determinó que la toxicidad de claritromicina estaba relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. En todas las especies, los primeros signos de toxicidad se detectaron en el hígado, en el cual se observaron lesiones a los 14 días en perros y monos. Los niveles sistémicos de exposición relacionados con esta toxicidad no se conocen al detalle, pero las dosis tóxicas (300 mg/kg/día) eran claramente superiores a las terapéuticas recomendadas en humanos. Otros tejidos afectados incluían el estómago, timo y otros tejidos linfoides, así como los riñones. A dosis prácticamente terapéuticas, se produjo, únicamente en perros, inyección conjuntival y lagrimeo. A una dosis masiva de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidades de la córnea y/o edema. Animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similares a los de los animales adultos, aunque se han notificado indicios de aumento de la nefrotoxicidad en ratas recién nacidas.

Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que claritromicina carece de potencial genotóxico.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción demuestran que la administración de 2 veces la dosis clínica en conejos (iv) y 10 veces la dosis clínica en monos (p.o.) provoca un aumento de la incidencia de abortos espontáneos. Estas dosis están relacionadas con la toxicidad materna. Generalmente no se aprecia embriotoxicidad o teratogenicidad en estudios en ratas. Sin embargo, se han observado malformaciones cardiovasculares en dos estudios en ratas con dosis de 150 mg/kg/día. En ratones, a dosis de 70 veces la dosis clínica, se produjo paladar hendido con una incidencia variable (3-30%). Se ha hallado claritromicina en la leche de animales lactantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Poloxámero 188
Povidona K-30
Hipromelosa
Macrogol 6000
Dióxido de titanio (E171)
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)
Citrato de trietilo
Monoestearato de glicerol
Polisorbato 80
Sacarosa
Maltodextrina (contiene almidón de maíz)
Sorbato de potasio
Sílice coloidal anhidra
Goma de xantano

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Esencia de frutas (esencia natural y artificial, incluyendo maltodextrina, almidón modificado, sodio y maltol).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.
Tras reconstitución: 14 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Tras reconstitución: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE de 60 ml, 120 ml y 240 ml con cierres de rosca de PP a prueba de niños (presionar y girar) con anillo de garantía, una jeringa dosificadora oral de PE/PP (5 ml) con marcas de llenado a 2,5 ml, 3,75 ml y 5,0 ml y/o una cuchara dosificadora de PE/PP con marcas de llenado a 1,25 ml, 2,5 ml y 5,0 ml.

Tamaños de envase:
1 frasco contiene 27,3 g de granulado para suspensión oral para 40 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 23,6 ml) o
34,1 g de granulado para suspensión oral para 50 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 29,5 ml) o
41,0 g de granulado para suspensión oral para 60 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 35,4 ml) o
47,8 g de granulado para suspensión oral para 70 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 41,3 ml) o
54,6 g de granulado para suspensión oral para 80 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 47,2 ml) o
68,3 g de granulado para suspensión oral para 100 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 59,0 ml) o
81,9 g de granulado para suspensión oral para 120 ml de suspensión reconstituida (cantidad de agua necesaria: 70,8 ml)
Doble envase de 2 x 60 ml de suspensión reconstituida: 2 x 41,0 g de granulado para suspensión oral cada uno, para 2 x 60 ml de suspensión reconstituida cada uno (cantidad de agua necesaria: 2 x 35,4 ml cada uno).

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 frascos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El frasco se debe llenar aproximadamente con dos tercios de la cantidad de agua total que se requiere, agitarse vigorosamente y enrasar con agua hasta la marca y agitar de nuevo. El frasco se debe agitar vigorosamente antes de cada uso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras la reconstitución con agua, el medicamento produce una suspensión blanca a beige.

Si se opta por la jeringa dosificadora para la administración de la suspensión, el adaptador de la jeringa debe introducirse en el cuello del frasco.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claritromicina Sandoz 25 mg/ml granulado para suspensión oral	*Nº Reg.:* 66.388
Claritromicina Sandoz 50 mg/ml granulado para suspensión oral	*Nº Reg.:* 66.389

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

Fecha de la última renovación: 17/07/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios