

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina SUN 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina SUN 500 comprimidos

Cada comprimido contiene 500 mg de claritromicina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de Claritromicina SUN 500 mg son ovalados, biconvexos, de color amarillo claro, ranurados por ambas caras y grabados con “C” y “2” a cada lado de la ranura en una de las caras. Los comprimidos de 500 mg se pueden dividir en partes iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1).

Claritromicina está indicada en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

Adultos y adolescentes de 12 a 18 años:

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y de las neumonías bacterianas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.
- Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.
- Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

Claritromicina también está indicada en la prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm³). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm³.

Lactantes mayores de 12 meses, y niños de 2 a 11 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 cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2. Posología y forma de administración

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad a 18 años): Una dosis de 250 mg, 2 veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Población pediátrica

Lactantes de más de 12 meses y niños de 2 a 11 años:

La dosis recomendada de suspensión de claritromicina es de 7,5 mg/kg, 2 veces al día en niños de 1 a 12 años de edad, hasta un máximo de 500 mg, 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del microorganismo 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 *Micobacterium avium complex* las dosis recomendadas son:

Adultos y adolescentes (de 12 años a 18 años): La dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día.

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 de *Helicobacter pylori* son:

Terapia triple:

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

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

Las tasas de erradicación de estas terapias triples son similares.

Terapia doble:

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

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

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

Pacientes de edad avanzada: Misma dosificación que los adultos.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende de la bacteria y de la condición clínica del paciente. La duración del tratamiento debe determinarse por el médico.

- La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días.
- El tratamiento debe continuarse durante al menos 2 días tras la remisión de los síntomas.
- En infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes* la duración del tratamiento debería ser de al menos 10 días para prevenir complicaciones como fiebre reumática y glomerulonefritis.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto) la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad

Forma de administración:

Claritromicina se administra por vía oral.

Claritromicina puede administrarse independientemente de las comidas (ver sección 5.2).

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.

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

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

- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver sección 4.4 y 4.5).
- Ticagrelor, ivabradina o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.
- Midazolam oral (ver sección 4.5).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizadas de forma extensa por la isoforma CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiolisis. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina (ver sección 4.4).
- Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no debe prescribir Claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar claramente los beneficios frente a los riesgos, en particular durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). Como ocurre con otros antibióticos, cuando la función renal es insuficiente, la dosis de claritromicina debe reducirse adecuadamente dependiendo del grado de daño renal (ver sección 4.2). En pacientes de edad avanzada, debe considerarse la posibilidad de problemas renales.

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto deben tomarse precauciones en la administración de antibióticos a pacientes con trastornos de la función hepática. También deberán tomarse precauciones al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Se ha comunicado disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. Se han notificado casos fatales de insuficiencia hepática (ver sección 4.8). Algunos pacientes podrían tener enfermedad hepática pre-existente o puede que estuvieran tomando algún otro medicamento hepatotóxico. Debe advertirse a los pacientes que interrumpan el tratamiento y contacten a su médico si se desarrollan signos o síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, coloración oscura de la orina, prurito o bien abdomen doloroso con la palpación.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los antibióticos, incluyendo los macrólidos, que pueden variar en su gravedad de leves a potencialmente mortales. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) se ha notificado con el uso de prácticamente todos los antibióticos, incluyendo claritromicina, pudiendo variar en su gravedad, de diarrea leve a colitis fatal. EL tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que lleva a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse el DACD en todos los pacientes que desarrollen diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesario realizar una cuidadosa historia médica ya que los casos de DACD pueden ocurrir transcurridos 2 meses desde la administración del antibiótico. Por lo tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina sea cual sea la indicación. Deberá realizarse un control microbiológico e iniciarse 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 dichos pacientes se han referido muertes (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y colchicina (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución con el uso concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam intravenoso u oromucoso (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución con la administración de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, en especial con aminoglicósidos. Deberá monitorizarse la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha observado prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, con riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, durante el tratamiento con macrólidos incluyendo la claritromicina (ver sección 4.8). Debido al incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), el uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que toman astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, en pacientes con hipopotasemia y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (ver sección 4.3).

Además claritromicina debe utilizarse con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante
- Pacientes con trastornos electrolíticos. Claritromicina no debe administrarse a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT distintos a los que están contraindicados (ver sección 4.5).

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

Neumonía: en vista de la resistencia emergente a *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante la realización un test de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. En casos de neumonía adquirida en el hospital, claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos apropiados.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de leves a moderadamente graves: estas infecciones son la mayoría comúnmente causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, pudiendo ser ambos resistentes a macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realice un test de sensibilidad. En los casos en los que no se puedan utilizar antibióticos beta-lactámicos (p.ej. alergia), deberán utilizarse otros antibióticos, como la clindamicina, que puede ser el medicamento de primera elección. Actualmente, únicamente se consideran los macrólidos en el tratamiento de algunas infecciones de la piel y tejidos blancos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris y erisipelas en situaciones en las que no pueda utilizarse la penicilina.

En caso de aparición de reacciones de hipersensibilidad agudas y graves, tales como anafilaxis, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), debe suspenderse el tratamiento con claritromicina inmediatamente y debe iniciarse de manera urgente el tratamiento apropiado.

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

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rhabdmiolisis en pacientes que tomaban claritromicina y estatinas. Debe monitorizarse a los pacientes sobre signos y síntomas de miopatía. En aquellos casos en que no pueda evitarse el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de la estatina. Podrá considerarse el uso de una estatina cuyo metabolismo no dependa del CYP3A (como fluvastatina) (ver sección 4.5).

Hipoglicemiantes orales /Insulina: el uso concomitante de claritromicina con hipoglicemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: : 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). Existe riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas en el ratio internacional normalizado (INR) y del tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina de manera concomitante con warfarina (ver sección 4.5). Deben monitorizarse frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento concomitante con claritromicina y anticoagulantes orales.

El uso de cualquier tratamiento antibiótico, como claritromicina, para el tratamiento de la infección por *H. Pylori* puede llevar a una selección de los 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 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La claritromicina es un potente inhibidor del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP 3A49), por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan por esta vía.

La claritromicina se debe utilizar con precaución en los pacientes tratados con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT con potencial para inducir arritmia como, p. ej., hidrocloroquina y cloroquina.

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido al potencial de aparición de interacciones graves:

- Cisaprida, pimozida, domperidona, astemizol y terfenadina:

Se han notificado elevaciones de los niveles de cisaprida en pacientes en tratamiento con claritromicina y cisaprida concomitantemente. Esto puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes en tratamiento con claritromicina y pimozida (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina, lo que resulta en un incremento de los niveles de terfenadina, que de manera ocasional se ha asociado con arritmias cardíacas, como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver sección 4.3). En un estudio con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de 2 a 3 veces de los niveles séricos del metabolito ácido de la terfenadina, y en una prolongación del intervalo QT, que no causó ningún efecto clínico detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

- Ergotamina, dihidroergotamina.

Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina ha estado asociada con la toxicidad aguda ergótica, caracterizada por vasoespasmos 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 el midazolam se administró conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC del midazolam se incrementó 7 veces después de la administración oral de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicada.

- Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que las estatinas son ampliamente metabolizadas por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no puede evitarse, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas.

En situaciones en que el uso concomitante con claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse la administración 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 claritromicina

Los medicamentos inductores del CYP3A (p.ej., rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, hipérico), pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina lo que puede dar como resultado una reducción de su eficacia.

Además, puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del CYP3A, ya que podrían verse incrementados debido a la inhibición del CYP3A producida por claritromicina (ver también la ficha técnica del inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina produjo un incremento de la rifabutina y un descenso de los niveles séricos de claritromicina junto con un incremento del riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse ajuste de la dosis de claritromicina o considerar un tratamiento alternativo:

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- hidroxclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

Etravirina

Etravirina redujo la exposición a claritromicina, sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina, se incrementaron. Debido a que el 14-OH-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto, se deberán considerar alternativas para el tratamiento de 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 estacionario (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-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 claritromicina (500 mg cada 12 horas) con ritonavir (200 mg cada 8 horas) produce una marcada inhibición del metabolismo de la claritromicina. La C_{max} de claritromicina se incrementó un 31%, la C_{min} un 182% y el AUC un 77% con la administración concomitante con ritonavir. La formación del 14-hidroxiclaritromicina se inhibió casi por completo. 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 insuficiencia renal deben considerarse ajustes de dosis:

-aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%.

-aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75%

Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con ritonavir.

Deben considerarse ajustes de dosis similares en pacientes con reducción de la función renal cuando se administra ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo atazanavir y saquinavir (ver sección a continuación, interacciones bidireccionales).

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en el CYP3A

La coadministración de claritromicina, conocido inhibidor del CYP3A, y medicamentos metabolizados primariamente por el CYP3A puede asociarse a una elevación de las concentraciones del medicamento que pueden incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos del medicamento administrado concomitantemente.

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 secciones 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, anticoagulante oral (por ejemplo, warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina. Otros fármacos que interactúan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Corticoesteroides

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

Antiarrítmicos

Ha habido notificaciones post comercialización de torsades de pointes con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Durante la administración de claritromicina con estos medicamentos deben monitorizarse los electrocardiogramas para vigilar la prolongación del intervalo QT. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben monitorizarse durante el tratamiento con claritromicina.

Ha habido notificaciones poscomercialización de hipoglucemia con el uso concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida deben monitorizarse los niveles de glucosa en sangre.

Anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán)

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).

Hipoglucemiantes orales/Insulina

Con ciertos medicamentos hipoglucemiantes como por ejemplo nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de los niveles de glucosa en sangre.

Omeprazol

Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omeprazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron (C_{max}, AUC₀₋₂₄ 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 omeprazol se administró solo y 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, y esta isoenzima 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. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los estudios clínicos indican que existe un incremento modesto, pero clínicamente significativo ($p \leq 0.05$) de los niveles de teofilina o carbamazepina circulante cuando alguno de estos medicamentos se administra de forma concomitante a 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 a través de la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de 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 y 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

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

Colchicina:

La colchicina es un sustrato para el CYP3A y el transportador por eflujo, glicoproteína- P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el 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. Los pacientes deben ser monitorizados por si presentaran síntomas clínicos de toxicidad de colchicina. (ver sección 4.3 y 4.4).

Digoxina:

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador por eflujo, 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 notificado 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 deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Hidroxiclороquina y cloroquina:

Clarithromicina 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.

Zidovudina:

El tratamiento por vía oral simultáneo con claritromicina y zidovudina a pacientes adultos con infección por VIH puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina administrada simultáneamente, esta interacción puede evitarse mediante la separación de las dosis de claritromicina y zidovudina dejando un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Parece que esta interacción no aparece en pacientes pediátricos que toman claritromicina en suspensión y zidovudina o dideoxinosina. Esta interacción es poco probable cuando la claritromicina se administra por vía IV.

Fenitoína y valproato:

Hay notificaciones espontáneas o casos publicados de interacciones de los inhibidores de la CYP3A incluyendo claritromicina, con medicamentos que no se pensaba que fueran metabolizados por el CYP3A (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda realizar determinaciones séricas de estos medicamentos cuando se administran concomitantemente con claritromicina. Se han notificado casos de incrementos en los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir:

Tanto atazanavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de 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 insuficiencia 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 bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por el CYP3A4 (p. ej, verapamilo, amlodipino, diltiazem), debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina, así como las de bloqueadores de los canales de calcio, pueden aumentar por esta interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes tratados con claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, y producen 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 saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de 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 Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax 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 periodo limitado de tiempo a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción 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 el tratamiento con saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No 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

No ha sido establecida la seguridad de claritromicina durante la 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.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas no han mostrado evidencia de efectos nocivos (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto de claritromicina en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Antes de conducir o utilizar maquinaria deberá considerarse la potencial aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación que pueden aparecer con el uso de este medicamento.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con el tratamiento de claritromicina tanto en adultos como en población pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Estas

reacciones adversas son normalmente leves y consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver punto b de la sección 4.8).

No hubo diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos realizados en pacientes con o sin infecciones micobacterianas pre-existentes.

b) Resumen tabular de las reacciones adversas

La Tabla siguiente es una recopilación de las reacciones descritas en ensayos clínicos y de la experiencia post comercialización para todas las formulaciones de claritromicina.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y frecuencias utilizando la siguiente nomenclatura: Muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$) y frecuencia no conocida: 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, en los casos en lo que la gravedad puede estudiarse).

Sistema orgánico	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	No conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal,	Colitis pseudomembranosa, erisipelas,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitopenia, eosinofilia ⁴	Agranulocitosis,, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide ¹ Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos ³		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ ,	Trastorno psicótico, confusión ⁵ , despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, dolor de cabeza,	Pérdida de la consciencia ¹ , discinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁵ , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y laberinto			Vértigo: alteración de la audición, tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación auricular ¹ ,	Torsades de pointes, taquicardia ventricular

			prolongación del intervalo QT en el ECG ⁷ , extrasístoles ¹ , palpitaciones	Fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , embolismo pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas y dolor abdominal	Esofagitis ¹ , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , estreñimiento, sequedad de boca eructos, flatulencias	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las pruebas de la función hepática.	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , incremento de alanino aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de gamma-glutamilttransferasa ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), necrólisis epidérmica tóxica ¹ , reacción cutánea adversa grave a medicamentos (SCAR), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólisis ^{2,6} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre ¹ , aumento de urea en sangre ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial

Trastornos generales y del lugar de administración	Flebitis en el lugar de la inyección ¹	Dolor en el lugar de la inyección ¹ , inflamación en el lugar de la inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor en el pecho ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Parámetros de laboratorio			Ratio anormal de albúmina-globulina ¹ , aumento de fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , aumento de lactato deshidrogenasa en sangre ⁴	Aumento del ratio internacional normalizado, prolongación del tiempo de protrombina, coloración anormal de la orina

1 Reacciones adversas notificadas sólo con la formulación de polvo para solución para inyección

2 Reacciones adversas notificadas sólo con la formulación de comprimidos de liberación prolongada

3 Reacciones adversas notificadas sólo con la formulación de granulado para suspensión oral

4 Reacciones adversas notificadas sólo con la formulación de comprimidos de liberación inmediata

^{5,6} Ver sección c)

* 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 ciertas reacciones adversas

En algunas de las notificaciones de rabdomiólisis, se administró claritromicina con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

Se han recibido informes postcomercialización de interacciones con medicamentos y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se aconseja monitorizar al paciente por si se produce un incremento en los efectos en el sistema nervioso central (ver sección 4.5).

Raramente se ha observado casos de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en heces, muchos de los cuales se han producido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (que incluyen ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos gastrointestinales de tránsito acortados. En varios informes, los residuos de los comprimidos han aparecido en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten residuos de comprimidos en las heces y que no se mejore su estado se cambien a una formulación de claritromicina diferente (por ejemplo, suspensión) u otro antibiótico.

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

d) Población pediátrica

Se han realizado ensayos clínicos con la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben utilizar claritromicina en suspensión pediátrica. No existen datos suficientes para recomendar en régimen de dosificación de la formulación intravenosa de claritromicina en pacientes menores de 18 años de edad.

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea la misma que para los adultos.

e) Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

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 claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad por VIH o las enfermedades relacionadas.

En pacientes adultos, las reacciones adversas referidas con más frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del sabor, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastorno de la audición, aumento de SGOT y SGPT. Otras reacciones adversas poco frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron comparables en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos pacientes que recibían dosis totales de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2 – 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados (BUN). Se notificó un ligero incremento de la incidencia de valores anormales en aquellos pacientes que recibían una dosis diaria de 4.000 mg para todos los parámetros a excepción del recuento de células blancas.

Un número limitado de pacientes pediátricos con SIDA han sido tratados con la suspensión pediátrica de claritromicina en las infecciones producidas por micobacterias. Los efectos adversos referidos más frecuentemente, excluyendo aquellos debidos al estado concurrente del paciente, fueron tinnitus, sordera, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea purpúrica, pancreatitis y aumento de amilasa. Las evaluaciones de los valores de laboratorio para estos pacientes se realizaron analizando aquellos valores que estaban fuera del valor gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de claritromicina tuvo un valor anormalmente elevado de bilirrubina total; de los pacientes que recibieron de 15 a <25 mg/kg/día de claritromicina, hubo uno de cada con un valor anormalmente grave de SGPT y urea en sangre y un descenso grave en el recuento de plaquetas. Ninguno de estos valores anormalmente graves para estos parámetros de laboratorio fueron referidos por los pacientes que recibieron la dosis más alta (\leq 25 mg/kg/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 de intoxicación:

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Un paciente con historia de trastorno bipolar tomó 8 gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Tratamiento en caso de intoxicación:

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis. Como con otro macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC:J01FA09.

Mecanismo de acción:

Claritromicina es un antibiótico que pertenece al grupo de antibióticos macrólidos. Claritromicina ejerce su acción antibacteriana por interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal de bacterias sensibles previniendo la traslocación de aminoácidos activados y supresión de la síntesis de proteínas. Es muy potente frente a una gran variedad de organismos aeróbios y anaeróbios gram-positivos y gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de claritromicina son generalmente dos veces menores que las CMI de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxi de claritromicina, un producto del metabolismo del fármaco inicial, también tiene actividad antimicrobiana. El metabolito es menos activo que el componente original para la mayoría de microorganismos, incluyendo *Mycobacterium spp*, excepto para *H. influenzae* en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el componente original.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquirida de los macrólidos son: mecanismo por expulsión de principio activo mediante bomba activa, producción inducible o constitutiva de una enzima metilasa que modifica la diana ribosomal, hidrólisis de macrólidos por esterases, mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosomal 50 S. Por lo tanto, puede producirse resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos y clindamicina y lincomicina. Los estafilococos resistentes a metilina y oxacilina (MRSA) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina son resistentes a todos los antibióticos disponibles beta-lactámicos y macrólidos como claritromicina. La mayoría de los datos clínicos disponibles obtenidos de los ensayos clínicos controlados aleatorios indican 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 > 80% de erradicación de *H.pylori* en pacientes con úlceras gastroduodenales. Tal y como se esperaba, se observaron niveles de erradicación significativamente más bajos en pacientes con aislados de *H.pylori* en estado basal resistentes a metronidazol. Por lo tanto, la información local sobre la prevalencia de resistencias y las guías de terapia locales deberían tenerse en cuenta para la elección de un régimen combinado adecuado para la terapia de erradicación del *H.pylori*. Además, en pacientes con infección persistente, debe tenerse en cuenta la posibilidad del desarrollo potencial de resistencia secundario a un antibiótico (en pacientes con cepas primarias sensibles) para el establecimiento de un nuevo régimen de re-tratamiento.

Puntos de corte:

De acuerdo a EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) se han definido los siguientes puntos de corte para claritromicina:

Puntos de corte (MIC, mg/L)		
Patógenos	Sensibilidad	Resistencia
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Viridans grupo streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg /l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l ¹	> 0,5 mg/l

¹ Los puntos de corte se basan en valores de punto de cortes epidemiológicos (ECOFFs), que distingue aislados de tipo salvaje de los de reducida sensibilidad.

“IE” indica que hay “evidencia insuficiente” sobre que las especies en cuestión sean buenas dianas para la terapia con el fármaco.

Sensibilidad:

La prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y se recomienda disponer de información local sobre resistencias, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Esta información únicamente sirve como guía sobre la probabilidad del microorganismo a ser sensible a claritromicina o no. Se incluye entre paréntesis la información de la guía Europea de resistencia adquirida para cada microorganismo individual.

Especies normalmente sensibles
Microorganismos aerobios gram-positivos
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ (estreptococos Grupo A beta-hemolíticos)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles a meticilina);
<i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans));
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i> ;
<i>Streptococcus agalactiae</i> ;
<i>Listeria monocytogenes</i> .
Microorganismos aerobios gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> ^S
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> ^o

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ;
<i>Bordetella pertussis</i> ,
<i>Campylobacter jejuni</i> .
Otros microorganismos
<i>Ureaplasma urealyticum</i> .
<i>Chlamydia trachomatis</i> ;
<i>Mycobacterium leprae</i> ;
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i> [°]
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Mycobacterium kansasii</i> [°]
Anaerobios
Sensible a macrólidos <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> ; <i>Peptococcus species</i> ; <i>Peptostreptococcus species</i> ; <i>Propionibacterium acnes</i> .
Claritromicina presenta actividad bactericida frente a diversas cepas bacterianas, incluyendo: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>H. pylori</i> y <i>Campylobacter spp.</i>
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes a meticilina) ⁺
Organismos resistentes inherentemente
Microorganismos aerobios gram-negativos
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] En el momento de creación de la tabla no existían datos actualizados. La literatura primaria, la literatura estándar científica y las recomendaciones terapéuticas asumen la sensibilidad.

\$ la sensibilidad inherente en la mayoría de aislados muestra resistencia intermedia.

+ Como mínimo una región presenta índices de resistencia mayores del 50%

¹ Los índices de resistencia en algunos estudios son $\geq 10\%$.

² El índice de Resistencia es $\geq 10\%$ por los pacientes pre-tratados.

Otra información

La sensibilidad y la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus spp* a claritromicina se puede predecir con el análisis de eritromicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Helicobacter pylori

H.pylori se asocia con la enfermedad ácido péptica incluyendo úlcera duodenal y úlcera gástrica en la que sobre el 95% y 80% de los pacientes respectivamente están infectados por el agente. *H.pylori* también está implicado como el factor principal en el desarrollo de úlcera gástrica en estos pacientes.

Se ha utilizado claritromicina en un pequeño grupo de pacientes que estaban en otros regímenes de tratamiento. No se han investigado completamente las posibles interacciones cinéticas. Estos regímenes incluyen: Claritromicina con tinidazol y omeprazol; claritromicina más tetraciclina, subsalicilato de bismuto y ranitidina; claritromicina y ranitidina sola.

Los ensayos clínicos con diferentes regímenes de erradicación de *H.pylori* han mostrado que la erradicación de *H.pylori* previene la recurrencia de úlcera.

Absorción:

Claritromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal – principalmente en el yeyuno – pero experimenta un amplio metabolismo de primer paso tras administración oral. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es aproximadamente del 50 %. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste y la formación del metabolito 14-hidroxi.

Distribución:

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos, con un volumen de distribución estimado de 200-400 l. Excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20. Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y en el tejido gástrico son mayores cuando claritromicina se administra de manera conjunta con omeprazol que cuando se administra claritromicina sola.

A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 80%.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis estando en un rango de 2 a 3 microgramos/ml con una dosis de 500 mg cada 12 horas. Cuando se realizó el ensayo microbiológico los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina.

Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 microgramos/ml para claritromicina y 0,6 microgramos /ml para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7 – 2,9 microgramos /ml y 0,83 – 0,88 microgramos /ml, respectivamente. La vida media oscila de 3 a 4 horas para Claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg la vida media fue 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 horas para el metabolito. En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal.

Biotransformación y eliminación:

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

En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal.

Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

El comportamiento farmacocinético de claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales y la vida media se prolongó. En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día – 2.000 mg/día, en dos dosis, las concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 microgramos /ml y 5-10 microgramos /ml respectivamente.

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

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infección por Helicobacter pylori:

En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg una vez al día se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo. Con este régimen de tratamiento las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15% respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa de sodio,
Povidona,
Estearato magnésico,
Talco,
Sílice coloidal anhidra,
Ácido esteárico,
Hipromelosa,
Propilenglicol,
Vainillina,
Dióxido de titanio (E 171),
Hidroxipropilcelulosa,
Amarillo quinolina (E 104)

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación .

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blisters termoformables de PVC /PVdC unidos a lámina de aluminio.
Claritromicina SUN 500mg: Cada envase contiene 14, 21 ó 500 comprimidos (envase clínico).

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69229

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

Agosto de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024