

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de claritromicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Claritromicina Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos ovalados, biconvexos de color amarillo claro y grabados con “D” en una cara y “63” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Se debe tener en consideración la guía oficial para el uso adecuado de agentes antibacterianos. Claritromicina está indicada en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores.

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1)

- Faringitis bacteriana
- Neumonía adquirida en la comunidad leve a moderada.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada.
- Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes adultos, con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*, en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado y un medicamento para la curación de úlceras (ver sección 4.2).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis de Claritromicina comprimidos recubiertos con película depende del tipo y gravedad de la infección y tiene que ser definida en cada caso por el médico.

Adultos y adolescentes:

Dosis habitual: La dosis habitual es 250 mg, 2 veces al día (por la mañana y por la noche).

Dosis elevadas (infecciones graves): En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día.

Erradicación del *helicobacter pylori* en adultos:

En pacientes con úlcera gastroduodenal debida a una infección por *Helicobacter pylori*, se administran dosis de 500 mg de claritromicina dos veces al día. Se deberán tener en cuenta las recomendaciones nacionales para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Niños menores de 12 años:

Se han realizado ensayos clínicos utilizando una suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años de edad deben usar la suspensión pediátrica de claritromicina (granulado para suspensión oral). No hay datos suficientes para recomendar unapautaposológica para el uso de la formulación de claritromicina i.v. en pacientes menores de 18 años de edad

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores): Igual que en adultos

La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento con claritromicina depende del tipo y gravedad de la infección. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, se reducirá la dosificación de claritromicina a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. El tratamiento no continuará más allá de los 14 días en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Claritromicina debe administrarse con precaución cuando se administre en pacientes con insuficiencia hepática (Sección 4.3 y 4.4).

Forma de administración

El comprimido debe tragarse con suficiente cantidad de líquido (por ejemplo un vaso de agua). Puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo claritromicina a macrólidos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes principios activos: astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina ya que ello puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia helicoidal (ver sección 4.5)
- Está contraindicada su administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina ya que esto puede dar lugar a toxicidad ergótica.
- Claritromicina no se debe administrar a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular, incluida la taquicardia helicoidal (ver secciones 4.4 y 4.5).
- No se deben utilizar simultáneamente claritromicina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizados ampliamente por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, lo cual incluye rabdomiólisis. (ver sección 4.5)
- Claritromicina no se debe administrar a pacientes con hipocaliemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Claritromicina no se debe utilizar en pacientes que sufren insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal a la vez.

Al igual que ocurre con otros inhibidores potentes de CYP3A4, la claritromicina no debe utilizarse en pacientes que toman colchicina

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios frente al riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). Cuando la función renal sea débil, se deberá reducir la dosificación de claritromicina en función del grado de insuficiencia (ver sección 4.2.). En pacientes de edad avanzada, se deberá considerar la posibilidad de insuficiencia renal.

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por tanto, se debe actuar con precaución al administrar con precaución a pacientes con alteración de la función hepática, en especial en pacientes con insuficiencia renal.

También se debe actuar con precaución al administrar claritromicina a pacientes con una alteración de la función renal de moderada a grave.

Se han descrito casos mortales de insuficiencia hepática (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido una hepatopatía preexistente o pueden haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento y contactar con su médico si aparecen signos y síntomas de hepatopatía, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito, o sensibilidad abdominal.

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los fármacos antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y pueden variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Se ha informado de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los fármacos antibacterianos, incluyendo la claritromicina, y pueden variar en gravedad desde diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con fármacos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede conducir a un crecimiento excesivo de *C. difficile*. La DACD se debe tener en cuenta en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una anamnesis cuidadosa, ya que se ha informado que se produce DACD más de dos meses después de la administración de fármacos antibacterianos. Por lo tanto, la interrupción del tratamiento con claritromicina se debe considerar independientemente de la indicación. Debe realizarse control microbiológico e instaurar el tratamiento adecuado. Se deberán evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Como es conocido en otros macrólidos, claritromicina puede producir exacerbación o agravamiento de la *miastenia gravis*, por lo que se deberá usar con precaución en estos pacientes.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (ver sección 4.5). La administración simultánea de claritromicina y colchicina está contraindicada (ver sección 4.3).

Se recomienda precaución en relación con la administración simultánea de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam, y midazolam (ver sección 4.5).

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

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, claritromicina se debe utilizar con precaución en pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (<50 ppm), o cuando se administra conjuntamente con otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo

QT (ver sección 4.5). La claritromicina no debe utilizarse en pacientes con prolongación del intervalo QT adquirida o congénita documentada o antecedentes de arritmias ventriculares (ver sección 4.3).

Neumonía: en vista de la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se lleva a cabo pruebas de sensibilidad al prescribir claritromicina para la neumonía extrahospitalaria. En la neumonía nosocomial, la claritromicina se debe utilizar en asociación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada: Estas infecciones a menudo son causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, todos los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realice pruebas de sensibilidad. En los casos en que no se pueden utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos sólo se consideran para jugar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, tales como las producidas por *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgar y la erisipela y en situaciones en que no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad agudas graves, tales como anafilaxis, Síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe ser retirado de inmediato y se debe iniciar un tratamiento adecuado con urgencia.

La claritromicina se debe utilizar con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos que inducen las enzimas del citocromo CYP3A4, principalmente en pacientes tratados con substratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (como carbamacepina) y/o cuando se metaboliza principalmente por esta enzima. En estos casos la claritromicina no debería usarse a menos que este claramente indicada (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso simultáneo de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado de rabdomiolisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de situaciones de miopatía. Cuando el uso simultáneo de claritromicina con las estatinas no se pueda evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no sea dependiente del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina) (ver sección 4.5).

Fármacos hipoglucemiantes orales / insulina: El uso simultáneo de claritromicina y fármacos hipoglucemiantes orales (tales como las sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: Existe el riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas del índice internacional normalizado (IIN) y el tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra conjuntamente con warfarina (ver sección 4.5). El IIN y los tiempos de protrombina se deben supervisar con frecuencia mientras los pacientes reciben claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente.

El uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como la claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede seleccionar los organismos resistentes a los medicamentos.

El uso a largo plazo puede, al igual que con otros antibióticos, dar como resultado la colonización, con aumento del número de bacterias y hongos no sensibles. Si se producen sobreinfecciones, se deberá instituir el tratamiento adecuado.

Los pacientes hipersensible a lincomicina o clindamicina, podrían ser también hipersensibles a claritromicina. Por tanto, se deberá tener precaución cuando se requiera prescribir claritromicina a estos pacientes.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de los siguientes fármacos está estrictamente contraindicado debido al potencial de producir interacciones farmacológicas graves:

Cisaprida, pimozida, terfenadina y astemizol

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida simultáneamente. Esto puede dar como resultado la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia helicoidal. Se han observado efectos similares en pacientes tratados con claritromicina y pimozida simultáneamente (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina, lo que da como resultado un aumento de la concentración de terfenadina que en ocasiones se ha asociado con arritmias cardíacas tales como la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia helicoidal (ver sección 4.3). En un estudio realizado en 14 individuos sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina condujo a un aumento de dos a tres veces de la concentración sérica del metabolito ácido de terfenadina y a la prolongación del intervalo QT que no dieron lugar a efectos clínicamente detectables. Se han observado efectos similares con la administración simultánea de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina / dihidroergotamina

Notificaciones poscomercialización indican que la administración conjunta de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad aguda ergótica, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso. La administración concomitante de claritromicina y los derivados ergóticos está contraindicada (ver sección 4.3)

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso simultáneo de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver la sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento simultáneo con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatías, incluida la rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis en pacientes que reciben claritromicina de forma simultánea con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, el tratamiento con lovastatina o simvastatina deberá suspenderse durante el trascurso del tratamiento.

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

Efectos de otros fármacos sobre la claritromicina

Los fármacos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede dar lugar a concentraciones subterapéuticas de claritromicina que conducen a una eficacia reducida. Además, podría ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas del inductor de CYP3A, que podrían aumentar debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina (véase también la información del producto pertinente para el inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración simultánea de rifabutina y claritromicina dio como resultado un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina, y disminución de las de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes fármacos afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; pueden ser necesarios el ajuste de la dosis o la consideración de tratamientos alternativos a la claritromicina.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores fuertes del sistema de metabolismo del citocromo P450 tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, y rifapentina puede acelerar el metabolismo de la claritromicina y por lo tanto, disminuir las concentraciones plasmáticas de claritromicina, mientras que aumentan las de 14-OH-claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Dado que las actividades microbiológicas de la claritromicina y la 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico previsto podría verse afectado durante la administración simultánea de claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición a claritromicina disminuyó con etravirina; Sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina, se incrementaron. Dado que la 14-OH-claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo *Mycobacterium avium* (CMA), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; Por lo tanto, se deben considerar las alternativas a la claritromicina para el tratamiento del CMA.

La administración concomitante de claritromicina y los antimicóticos de la clase de los azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) incrementa el riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT, *Torsades de Pointes*, parada cardíaca).

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a incrementos en la concentración mínima en el estado de equilibrio estacionario medio (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y del 18% respectivamente. Las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario del metabolito activo 14(R)-hidroxi-claritromicina no fueron significativamente afectadas por la administración concomitante del fluconazol.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración simultánea de 200 mg de ritonavir cada ocho horas y 500 mg de claritromicina cada 12 horas dio como resultado una inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{max} de la claritromicina se incrementó en un 31 %, la C_{min} se incrementó en un 182 % y el AUC se incrementó un 77 % respectivamente con la administración simultánea de ritonavir. Se apreció una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para la claritromicina, no debe ser necesaria una reducción general de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: para los pacientes con CLCR de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50 %. Para los pacientes con CLCR <30 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 75 %. Las dosis de claritromicina superiores a 1 g/día no se deben coadministrar con ritonavir.

Deben considerarse ajustes de dosis similares en pacientes con insuficiencia renal cuando se utiliza ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH entre los que se incluyen atazanavir y saquinavir (véase la sección siguiente, interacciones farmacológicas bidireccionales).

Efectos de la claritromicina sobre otros fármacos

Interacciones basadas en CYP3A

La coadministración de claritromicina, que se sabe que inhibe el CYP3A, y un fármaco metabolizado principalmente por CYP3A puede estar asociada a elevaciones de las concentraciones de fármaco que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos del fármaco concomitante. La claritromicina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos de los cuales se sabe que son sustratos de enzimas de CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamacepina) y/o el sustrato se metaboliza ampliamente por esta enzima.

Se pueden considerar ajustes de las dosis, y cuando sea posible, las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A deben ser estrechamente monitorizadas en pacientes que reciben claritromicina simultáneamente.

De los siguientes fármacos o clases de fármacos se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima de CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamacepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, la warfarina, ver la sección 4.4), pimizida, quinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimús, tacrolimús, terfenadina, triazolam y vinblastina. Entre los fármacos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 se cuentan la fenitoína, la teofilina y el valproato.

Antiarrítmicos

Ha habido informes poscomercialización sobre taquicardias helicoidales que ocurren con el uso simultáneo de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben vigilar en los electrocardiogramas la prolongación del intervalo QT durante la administración simultánea de claritromicina con estos fármacos. Las concentraciones séricas de quinidina y disopiramida se deben controlar durante el tratamiento con claritromicina.

Ha habido informes post-comercialización sobre hipoglucemia con la administración simultánea de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, las concentraciones de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración simultánea de claritromicina y disopiramida.

Fármacos hipoglucemiantes orales /insulina

Tras la administración concomitante de claritromicina con insulina y otros medicamentos antidiabéticos, se ha observado hipoglucemia.

El mecanismo por el que se produce este fenómeno no ha sido totalmente elucidado, aunque puede estar relacionado con la interacción farmacocinética entre claritromicina y algunos antidiabéticos orales. En voluntarios sanos, el uso de claritromicina 250 mg 2 veces al día durante 2 días incrementó 1,3 veces los niveles plasmáticos de glibenclámda (dosis única 0.875mg), posiblemente inhibiendo la Glicoproteína P transportadora en la pared intestinal.

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

Warfarina

En pacientes tratados con warfarina, el uso de claritromicina puede potenciar el efecto de la warfarina. Se recomienda monitorizar los niveles de protrombina en estos pacientes.

Omeprazol

La claritromicina (500 mg cada 8 horas) se administró en asociación con omeprazol (40 mg a diario) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de omeprazol se incrementaron (C_{\max} , AUC₀₋₂₄, y $t_{1/2}$ se incrementaron en un 30 %, 89 %, y 34 %, respectivamente), por la administración simultánea de claritromicina. La mediana de 24 horas del pH gástrico fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando el omeprazol se coadministró con claritromicina.

No hay datos *in vivo* disponibles en humanos que describan la interacción entre claritromicina y los siguientes fármacos: aprepitant, eletriptan, halofrantina y ziprasidona. Sin embargo, dado que los datos *in vitro* sugieren que estos fármacos son sustratos del CYP3A, se debe tener precaución cuando se administren concomitantemente con claritromicina.

Eletriptan no debe ser administrado concomitantemente con inhibidores del CYP3A, como claritromicina.

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus

El uso concomitante de claritromicina dio lugar a un incremento de más de 2 veces de la C_{\min} de ciclosporina y tacrolimus. Es de esperar efectos similares en las concentraciones plasmáticas de sirolimus. Cuando se inicia el tratamiento con claritromicina en pacientes que ya reciben cualquiera de estos agentes inmunosupresores, los niveles plasmáticos de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus deben ser monitorizados y sus dosis reducidas como sea necesario. Cuando se discontinúa claritromicina, es necesario ajustar de nuevo los niveles plasmáticos de estos inmunosupresores.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de dichos inhibidores de la fosfodiesterasa se metaboliza, al menos en parte, por el CYP3A y el CYP3A puede ser inhibido por la administración concomitante con claritromicina. La coadministración de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un incremento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Debería considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se coadministran con claritromicina.

Teofilina y Carbamacepina Los resultados de estudios clínicos indican que hubo un aumento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) de las concentraciones de teofilina o carbamacepina circulante cuando cualquiera de estos fármacos se administró de forma simultánea con claritromicina. Puede ser necesario considerar el reducir la dosis.

Tolterodina

La vía principal para el metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de población carente de CYP2D6 la ruta identificada para el metabolismo es a través del CYP3A.

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

Triazobenzodiazepinas (por ejemplo alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando se administró midazolam concomitantemente con claritromicina comprimidos (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa y 7 veces después de la administración oral de midazolam. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra midazolam por vía intravenosa junto a claritromicina debe vigilarse estrechamente al paciente y ajustar la dosis en caso necesario. Las mismas precauciones deben tomarse con otras benzodiazepinas metabolizadas por el sistema CYP3A, como alprazolam y triazolam. Es poco probable una interacción clínicamente importante de claritromicina con las benzodiazepinas que no son dependiente del CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Existen notificaciones post-comercialización de interacciones farmacológicas entre inhibidores del CYP3A y efectos sobre el SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso simultáneo de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente en busca de un aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones farmacológicas

Aminoglucósidos

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

Colchicina

Colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que Claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando Claritromicina y colchicina se administran concomitantemente, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por Claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a colchicina. Los pacientes deben ser controlados por si presentaran síntomas clínicos de toxicidad de colchicina (ver sección 4.4).

Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador de flujo de salida, glicoproteína P (gpP). Se sabe que la claritromicina inhibe la gpP. Cuando claritromicina y digoxina se administran juntas, la inhibición de la gpP por claritromicina puede conducir a una mayor exposición a la digoxina. También se ha notificado elevación de las concentraciones séricas de digoxina en los pacientes que reciben claritromicina y digoxina de forma simultánea en la fase de farmacovigilancia posterior a la comercialización. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos compatibles con la toxicidad de la digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras los pacientes están recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

La administración oral simultánea de comprimidos de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados por el VIH puede dar como resultado la disminución de las concentraciones de zidovudina en el estado de equilibrio. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción se puede evitar en gran medida mediante un escalonamiento de las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción es poco probable cuando la claritromicina se administra a través de perfusión intravenosa.

Fenitoina y valproato

Existen notificaciones espontáneas o publicadas de interacciones entre los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina y medicamentos que no se piensa que sean metabolizados por el CYP3A (por ejemplo fenitoina y valproato).

Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos fármacos cuando se administran con claritromicina. Se han notificado aumentos en las concentraciones séricas.

Interacciones farmacocinéticas bidireccionales

Atazanavir

Claritromicina y atazanavir son sustratos e inhibidores del CYP3A y hay evidencias de interacción bidireccional entre ellos. La co-administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) aumentó 2 veces la exposición a claritromicina, redujo en un 70% la exposición a

14-OH-claritromicina y aumentó en un 28% el AUC de atazanavir. Dado que claritromicina tiene una gran ventana terapéutica, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes con función renal normal. En pacientes con función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min), la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%.

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

Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y bloqueadores de canales de calcio metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipina, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina, así como los bloqueadores 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 simultáneamente.

Itraconazol

Claritromicina e itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, lo que lleva a una interacción bidireccional: claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina.

Los pacientes que tomen itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser controlados para evaluar los signos y síntomas del efecto farmacológico incrementado o prolongado.

Saquinavir

Claritromicina y saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A y hay evidencias de interacción bidireccional entre ellos.

La administración concomitante a 12 voluntarios sanos de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda 1200 mg tres veces al día) aumentó los valores de AUC y C_{max} de saquinavir en un 177 % y 187% respecto a las encontradas para saquinavir sólo.

Los valores de AUC y C_{max} fueron aproximadamente un 40% superiores que los encontrados para claritromicina sola.

No se requiere ajuste de dosis cuando ambos fármacos se administran concomitantemente durante un periodo limitado de tiempo y en las dosis/formulaciones estudiadas.

Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados utilizando las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados usando la presentación en cápsulas duras de saquinavir.

Las observaciones efectuadas en los estudios de interacción realizados con saquinavir pueden no ser representativas de los efectos observados con el tratamiento con saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra conjuntamente con ritonavir se deben tener en cuenta los efectos potenciales de ritonavir sobre la claritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo no se ha establecido. Los datos obtenidos del uso de claritromicina durante el primer trimestre procedentes de más de 200 embarazos no muestran una clara evidencia de efectos teratogénicos o efectos adversos en la salud de los neonatos. Los datos procedentes de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas en el primer trimestre indican un posible incremento en el riesgo de abortos. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

Los datos de estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Basándose en los resultados variables obtenidos procedentes de estudios en ratones, ratas, conejos y monos, la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo embrionario no se puede descartar. El riesgo en humanos es

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

Lactancia

La seguridad del uso de claritromicina durante la lactancia no se ha establecido. Claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. Por lo tanto, puede producirse diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas en el lactante, por lo que podría tener que discontinuarse la lactancia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe valorar el beneficio del tratamiento para la madre frente al potencial riesgo para el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto de la claritromicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se deberá tener en cuenta la posible aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con claritromicina tanto para poblaciones adultas como pediátricas son el dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son coherentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver apartado b.)

No hubo diferencia significativa en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre las poblaciones de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con los comprimidos de liberación inmediata de claritromicina, el granulado para suspensión oral, el polvo para solución para inyección, los comprimidos de liberación prolongada y los comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones consideradas al menos como posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por órganos y sistemas y por su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raros ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad se pudo evaluar.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Frecuencia 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, erisipela
Sangre y sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ ,	Agranulocitosis, trombocitopenia

			eosinofilia ⁴	
Trastornos del sistema inmunológico ⁵			Reacción anafilactoide ¹ , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ , histeria ³	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento ¹ , discinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁶ , temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas de audición, acúfenos	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , QT prolongado en el electrocardiograma ⁷ , extrasístoles ¹ , palpitaciones	Taquicardia helicoidal ⁷ , taquicardia ventricular ⁷
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia ⁸
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea ⁹ , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis ¹ , La enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgi ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de función hepática anormales	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gammaglutamil transferasa ⁴	Insuficiencia hepática ¹⁰ , ictericia hepatocelular

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Síndrome de Stevens - Johnson ⁵ , necrólisis epidérmica tóxica ⁵ , erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisis ^{2,11} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de la creatinina en sangre ¹ , aumento de la urea en sangre ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el 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 , fiebre ³ , astenia, dolor en el tórax ⁴ , escalofríos ⁴ , cansancio ⁴	
Exploraciones complementarias			Cociente albúmina globulina anormal ¹ , aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre ⁴	Aumento del índice normalizado internacional ⁸ , tiempo de protrombina prolongado ⁸ , color de la orina anormal

¹ notificadas únicamente para la formulación de polvo para solución inyectable

² notificadas únicamente para la formulación de comprimidos de liberación prolongada

³ notificadas únicamente para la formulación de granulado para suspensión oral

⁴ notificadas únicamente para la formulación de comprimidos de liberación inmediata

^{5,7,9,10} Ver la sección a)

^{6,8,11} Ver la sección c)

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La flebitis en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la punzadura del vaso, y la inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos de los informes de rabdomiólisis, la claritromicina se administró de forma simultánea con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de interacciones medicamentosas y del SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso simultáneo de claritromicina y triazolam. Se sugiere el seguimiento del paciente por si aumentaran los efectos farmacológicos del SNC (ver sección 4.4 y 4.5).

Se han notificado casos raros de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en heces, muchos de los cuales han aparecido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito GI más cortos. En varios informes, los residuos de comprimidos se han producido en el contexto de una diarrea. Se recomienda cambiara una

formulación de claritromicina diferente (por ejemplo suspensión) o a otro antibiótico a los pacientes que presenten residuos de comprimidos en las heces y ninguna mejora en su estado

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

d. Poblaciones pediátricas

Se han realizado ensayos clínicos utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años de edad deben usar la suspensión pediátrica de claritromicina. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica para el uso de la formulación de claritromicina i.v. en pacientes menores de 18 años de edad.

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

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes con SIDA y en otros inmunodeprimidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo para las infecciones micobacterianas, a menudo era difícil distinguir los acontecimientos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los signos subyacentes del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg y 2000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción, flatulencia, cefalea, estreñimiento, alteraciones auditivas, aspartato-aminotransferasa sérica (ASAT) y alanina-aminotransferasa (ALAT) elevadas. Los acontecimientos adicionales de baja frecuencia incluyeron disnea, insomnio y sequedad en la boca. Las incidencias fueron comparables en los pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero eran por lo general aproximadamente de 3 a 4 veces más frecuentes para los pacientes que habían recibido dosis diarias totales de 4000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunodeprimidos, las evaluaciones de los valores de laboratorio se realizaron mediante el análisis de los valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. Basándose en estos criterios, aproximadamente de un 2 % a un 3 % de los pacientes que habían recibido 1000 mg o 2000 mg de claritromicina diaria tenían niveles elevados seriamente anormales de ASAT y ALAT, y un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos y de plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tenían concentraciones elevadas de nitrógeno ureico en sangre. Se apreciaron incidencias ligeramente más altas de valores anormales en los pacientes que habían recibido 4000 mg al día en todos los parámetros excepto glóbulos blancos.

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

Las notificaciones indican que tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un

paciente que tenía una historia previa de trastorno bipolar, sufrió un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxia tras tomar 8 gramos de claritromicina.

Terapia de la intoxicación

No hay un antídoto específicos para la sobredosis. Los niveles séricos de claritromicina no se reducen mediante 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. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que las concentraciones séricas de claritromicina estén sensiblemente afectadas por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Raramente se han visto reacciones alérgicas agudas graves, tales como shock anafiláctico. A los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, la terapia con claritromicina debe ser discontinuada y deben iniciarse inmediatamente las medidas necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Propiedades generales

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos

Código ATC: J01FA09

Mecanismo de acción

La claritromicina es un derivado semisintético de la eritromicina, que ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias sensibles, suprimiendo la síntesis de proteínas. Es muy potente frente a una amplia variedad de organismos aerobios y anaerobios 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-hidroxilado de claritromicina, también tiene actividad antimicrobiana. Las CMI de este metabolito son iguales o dos veces mayores que las CMI del compuesto original, excepto para *H. influenzae*, en cuyo caso el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto original.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

Claritromicina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y en los fluidos. Debido a la elevada penetración tisular, las concentraciones intracelulares son mayores que las concentraciones plasmáticas. Los parámetros farmacodinámicos más importantes para predecir la actividad de los macrólidos no se han establecido de manera concluyente. El tiempo por encima de la CMI (T/CMI) puede correlacionarse mejor con la eficacia para claritromicina, sin embargo dado que las concentraciones de claritromicina alcanzadas en tejidos respiratorios y fluidos recubriendo tejidos epiteliales superan las plasmáticas, la utilización de parámetros basados en las concentraciones plasmáticas puede no predecir con exactitud la respuesta a las infecciones del tracto respiratorio.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la alteración del sitio diana del antibiótico o se basan en la modificación y/o eflujo activo del antibiótico.

El desarrollo de resistencia puede ser mediado vía cromosomas o plásmidos, ser inducido para existir constitutivamente. Las bacterias resistentes a los macrólidos generan enzimas que producen la metilación de la adenina residual en el ARN ribosómico y consecuentemente la inhibición de la unión del antibiótico con el ribosoma. Los organismos resistentes a los macrólidos tienen generalmente resistencia cruzada a las lincosamidas y a la estreptogramina B, basada en la metilación del sitio de unión ribosómico.

Claritromicina se halla también entre los inductores fuertes de esta enzima.

Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática mediante la inhibición de la peptidiltransferasa de los ribosomas.

Existe una resistencia cruzada completa entre claritromicina, eritromicina y azitromicina.

Los *Staphylococcus* meticilin-resistentes y los *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes son resistentes a los macrólidos como claritromicina.

Puntos de corte:

El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) ha establecido los siguientes puntos de corte para claritromicina, separando los organismos susceptibles de los resistentes 2010-04-27 (v 1.1).

		Puntos de corte relacionados con las especies (S≤/R>)													Puntos de corte no relacionados con las especies ^A (S≤/R>)	
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S.pneumoniae</i>	Otros streptococos	<i>H.influenzae</i>	<i>M.catarrhalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.meningitidis</i>	Anaerobios gram-negativos		Anaerobios gram-positivos
Claritromicina ^{B,C}	RD	--	--	--	½	--	0.25 /0.5	0.25 /0.5	IE	1/32 ^D	0.25/0.5	--	--	--	--	IE

A. Los puntos de corte no relacionados con las especies se han determinado principalmente en base a la información FC/FD y son independientes de las distribuciones de CMI de las especies específicas. Son sólo para el uso para especies no mencionadas en la tabla o en notas a pie de página. Sin embargo, los datos farmacodinámicos para el cálculo de puntos de corte de macrólidos, lincosaminas y estreptograminas no relacionados con especies, no son robustos, por tanto, IE.

B. Eritromicina puede utilizarse para determinar la susceptibilidad de las bacterias citadas al resto de macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina).

C. Claritromicina se utiliza para la erradicación de *H. pylori* (CMI ≤0,25 mg/L para colonias aisladas salvajes).

D. La correlación entre las CMI de los macrólidos para *H. influenzae* y el resultado clínico es débil. Por lo tanto, los puntos de corte para los macrólidos y los antibióticos relacionados permitieron clasificar las colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia.

Claritromicina se utiliza para la erradicación de *H. pylori*; con una concentración mínima inhibitoria (CMI) ≤ 0.25 microgramos/ml que se ha establecido como el punto de corte susceptible por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para la especie seleccionada, por lo que conviene disponer de información local, especialmente al tratar infecciones graves. Si es necesario, se solicitará el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad de claritromicina en algunas infecciones sea cuestionable.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para la especie seleccionada, por lo que conviene disponer de información local, especialmente al tratar infecciones graves. Si es necesario, se solicitará el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad de claritromicina en algunas infecciones sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Streptococcus</i> grupo F
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos

<i>Bordetella pertusis</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
Microorganismos anaerobios
<i>Clostridium</i> spp., other than <i>C. difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i>
<i>Clamydophilapsitacci</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema #
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Streptococcus</i> group A*, C, G
<i>Streptococcus</i> group B
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus</i> spp+
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-susceptible and methicillin-resistant+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *+
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Helicobacter pylori</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
Microorganismos con resistencia inherente
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Fusobacterium</i> spp.
Otros microorganismos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

$\geq 10\%$ Resistencia en al menos un país de la Unión Europea

*Especies frente a las que se ha demostrado clínicamente la eficacia (si es sensible)

+ Indica las especies para las cuales se ha observado un alto grado de resistencia (es decir, mayor del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.

§ Puntos de corte para los macrólidos y antibióticos relacionados clasificaron las colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia.

Otra información

La sensibilidad y la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* spp. a claritromicina puede predecirse evaluando eritromicina.

La mayor parte de la experiencia clínica disponible a partir de ensayos clínicos controlados 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 dosis aprobadas) durante siete días consigue la erradicación de *H. pylori* en el 80 % de pacientes con úlceras gastroduodenales. Tal y como se esperaba, se observaron tasas de erradicación significativamente menores en pacientes que tenían cultivos de *H. pylori* resistentes a metronidazol. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta la información local sobre la

prevalencia de la resistencia y las directrices terapéuticas locales en la elección de un régimen apropiado de combinación para el tratamiento de la erradicación de *H. pylori*.

Además, en pacientes con infección persistente, el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un agente antimicrobiano debe tenerse en cuenta para determinar el régimen de un nuevo tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Claritromicina se absorbe rápidamente y con facilidad en el tracto gastrointestinal- fundamentalmente en el yeyuno- pero sufre un amplio metabolismo del primer paso después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 250 mg de claritromicina es aproximadamente del 50%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción pero no afectan a la amplitud de la biodisponibilidad. Por lo tanto, claritromicina comprimidos puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos. Debido a su estructura química (6-O-Metileritromicina), claritromicina es bastante resistente a la degradación por parte del ácido del estómago. Se observaron picos de 1-2 mcg/ml de claritromicina en los niveles plasmáticos en los adultos después de la administración oral de 250 mg dos veces al día. Después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día el pico plasmático fue de 2,8 mcg/ml. Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día el metabolito 14-hidroxilado microbiológicamente activo alcanza picos plasmáticos de 0,6 microgramos/ml. El estado estacionario se alcanza a los dos días de administrar la dosis.

Distribución

Claritromicina penetra bien en los diferentes compartimentos, con un volumen estimado de distribución de 200-400 L. Claritromicina proporciona concentraciones en algunos tejidos que son varias veces mayores que el nivel circulante de principio activo. Se han encontrado niveles elevados tanto en amígdalas como en tejido pulmonar. Claritromicina también penetra la mucosa gástrica.

Claritromicina tiene una unión de aproximadamente el 70% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

Metabolismo o Biotransformación

la participación del citocromo P450. Se han descrito tres metabolitos: N-demetil claritromicina, decladinosil claritromicina y 14-hidroxil claritromicina.

La farmacocinética de claritromicina no es lineal debido a la saturación del metabolismo hepático a dosis altas. La semivida de eliminación aumentó 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. La semivida del metabolito activo 14-hidroxilo oscila entre de 5 a 6 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

Eliminación

Aproximadamente 20-40 % de claritromicina se excreta como el principio activo inalterado en la orina. Esta proporción aumenta cuando aumenta la dosis. De un 10% a un 15% adicional se excreta en la orina como metabolito 14-hidroxilado. El resto se excreta en heces. La insuficiencia renal aumenta los niveles de claritromicina en plasma, si la dosis no disminuye.

Se ha estimado que el aclaramiento total plasmático es aproximadamente 700 ml/min (11,7 ml/s), con un aclaramiento renal de aproximadamente 170 ml/min (2,8 ml/s).

Insuficiencia renal

La función renal disminuida produce aumento en los niveles de claritromicina y en los niveles de metabolitos activos en plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de 4 semanas en animales, se encontró que la toxicidad de claritromicina estaba relacionada con la dosis y con la duración del tratamiento. En todas las especies, los primeros signos de toxicidad se observaron en el hígado, en el que se vieron lesiones a los 14 días en perros y monos. Los niveles de exposición sistémica a los que se produjo esta toxicidad no se conocen con detalle, pero las dosis tóxicas (300 mg/kg/días) fueron claramente mayores que las dosis terapéuticas recomendadas en humanos. Otros tejidos afectados incluyeron el estómago, timo y otros tejidos linfoides así como los riñones. A dosis cercanas a las terapéuticas se produjo inyección conjuntiva y lacrimación, únicamente en perros. A una dosis de 400 mg/kg/días algunos perros y monos desarrollaron opacidad corneal y/o edema. Los estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que claritromicina no tenía potencial genotóxico.

Los estudios sobre la toxicidad en la reproducción mostraron que la administración de claritromicina a dosis dos veces superiores a la dosis clínica en conejos (iv) y 10 veces superiores a la dosis clínica en monos (vía oral) resultaron en un aumento de la incidencia de abortos espontáneos. Estas dosis estuvieron relacionadas con la toxicidad materna. No se observó embriotoxicidad ni teratogenicidad en general en los estudios en ratas. Sin embargo, se observaron malformaciones cardiovasculares en dos estudios en ratas tratadas con dosis de 150 mg/kg/día. En ratones, se produjo paladar hendido con incidencia variable (3-30%), a dosis 70 veces superiores a la dosis clínica. Se ha encontrado claritromicina en la leche de animales en período de lactancia.

En ratones de 3 días de edad y en ratas, los valores de LD50 fueron aproximadamente la mitad que los de los animales adultos. Los animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similares a los animales maduros aunque se ha comunicado en algunos estudios aumento de la nefrotoxicidad en ratas neonatas. Se han encontrado también ligeras reducciones de los eritrocitos, plaquetas y leucocitos en animales jóvenes.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con claritromicina

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, povidona (K-30).

Recubrimiento: hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titáno (E171), hidroxipropil celulosa, vainillina, ácido sórbico y óxido de hierro amarillo (E172)

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

Blister de PVC/PVdC/Aluminio.

Tamaños de envases:

Claritromicina Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película:

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 24, 28, 30, 32, 42, 45, 49, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 100, 140, 168, 250, 500, o 1000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2015