

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Unidía Teva 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de claritromicina.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 102,18 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido de forma oval, recubierto con película, de color amarillo claro a amarillo, grabado con “C” por una cara y “500” por la otra cara.

Longitud: 21,0 mm Anchura: 10,2 mm Grosor: 5,6-7,5 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina Unidía Teva está indicada en adultos y niños mayores de 12 años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles:

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada)
- Faringitis bacteriana
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (de gravedad leve a moderada)

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis normal recomendada de Claritromicina Unidía Teva es un comprimido de liberación prolongada de 500 mg al día administrado con alimento.

En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a dos comprimidos de liberación prolongada de 500 mg al día. La duración normal de tratamiento es de 6 a 14 días.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina deberá reducirse a la mitad, esto es, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento no deberá exceder de los 14 días.

Debido a que el comprimido no se puede dividir, la dosis de 500 mg al día no puede reducirse, por lo que en este grupo de pacientes no deberá utilizarse claritromicina comprimidos de liberación modificada. En estos pacientes puede utilizarse los comprimidos de liberación inmediata de claritromicina (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia hepática

No está recomendado el uso de Claritromicina Unidía Teva en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Niños mayores de 12 años: igual que en adultos.

Niños menores de 12 años:

Claritromicina Unidía Teva no es adecuado para niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 30 Kg.

Se han realizado ensayos clínicos utilizando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deberán utilizar claritromicina en suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral) u otras formulaciones de claritromicina más adecuadas.

Forma de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros y con alimento.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo claritromicina, a otros macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Como no puede reducirse la dosis de 500 mg al día, Claritromicina Unidía Teva está contraindicada en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. En este grupo de pacientes podrán utilizarse las demás formulaciones.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de las siguientes sustancias: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que podría producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina, ya que se puede producir toxicidad ergótica.

No deberá administrarse claritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación de QT congénito o adquirido o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo torsade de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

Claritromicina no deberá utilizarse de forma concomitante con inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), que se metabolizan de forma extensa por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento de riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis (ver sección 4.5).

No deberá administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).

No deberá utilizarse claritromicina en pacientes con insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

Al igual que otros inhibidores potentes de CYP3A4, claritromicina no deberá utilizarse en pacientes que

tomen colchicina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no deberá prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin evaluar cuidadosamente el beneficio frente al riesgo, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por tanto, los antibióticos debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. Además, claritromicina debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Claritromicina Unidía Teva está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 4.3)

Se han notificado casos de insuficiencia hepática con desenlace fatal (ver sección 4.8). Algunos pacientes podían presentar enfermedad hepática subyacente o podían haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos.

Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento o contacten con su médico si desarrollan signos o síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad de leve a poner en peligro la vida. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibióticos incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon, lo que puede producir un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la posibilidad de DACD en todos los pacientes que presentan diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesario valorar cuidadosamente los antecedentes clínicos ya que se ha notificado que se puede producir DACD dos meses después del uso de antibióticos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberá realizarse un test microbiano e iniciar un tratamiento adecuado. Debe evitarse el uso de medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se ha notificado la exacerbación de los síntomas de miastenia gravis en pacientes en tratamiento con claritromicina.

Se han recibido informes postcomercialización de toxicidad de 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 colchicina y claritromicina (ver sección 4.3).

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

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente los aminoglucósidos. Deberá llevarse a cabo la monitorización de la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Se ha observado repolarización cardíaca prolongada y del intervalo QT, impartiendo un riesgo de desarrollar la arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con macrólidos incluyendo claritromicina (ver sección 4.8). Así que, como las siguientes situaciones pueden conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), claritromicina debe usarse con precaución en los siguientes pacientes:

- pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.

- pacientes con alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia. Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).
- la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina está contraindicada (ver sección 4.3)
- no debe utilizarse claritromicina en pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT o historia de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

Neumonía:

Debido a las resistencias emergentes de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Para neumonía adquirida en el ámbito hospitalario, deberá utilizarse claritromicina en combinación con antibióticos adecuados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada

Estas infecciones se deben principalmente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, ambas especies pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar una prueba de sensibilidad. Si no pueden utilizarse antibióticos betalactámicos (p. ej., debido a alergia) el medicamento de primera elección puede ser otro antibiótico, como clindamicina. Actualmente solo se considera que los macrólidos juegan un papel importante en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como las producidas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acné vulgaris y erisipelas y en situaciones donde no pueden utilizarse los tratamientos con penicilina.

En el caso de reacciones de hipersensibilidad agudas, tales como anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con claritromicina e iniciarse urgentemente el tratamiento adecuado.

Claritromicina deberá utilizarse con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos inductores del enzima citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). La prescripción de claritromicina con otras estatinas deberá realizarse con precaución. Se ha notificado rhabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina con estatinas. Deberá monitorizarse a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de miopatía. En situaciones donde no se puede evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatinas. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo por CYP3A (por ejemplo fluvastatina) (ver sección 4.5).

Otros hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina con insulina y/o agentes hipoglucemiantes (tales como sulfonilureas) pueden producir una hipoglucemia significativa. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa. (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales

Existe el riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina con warfarina (ver sección 4.5). Deberán monitorizarse frecuentemente el INR y tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente.

El tratamiento con cualquier antimicrobiano, como claritromicina, para la infección por *H. pylori* puede seleccionar organismos resistentes al fármaco.

El uso prolongado, como con otros antibióticos, puede resultar en un sobrecrecimiento de bacterias u hongos no sensibles a claritromicina. En caso de sobre-infección, se debe instaurar un tratamiento adecuado.

Se debe prestar atención a las posibles resistencias cruzadas entre claritromicina y otros macrólidos, así como a lincomicina y clindamicina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina

Se ha notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y pimozida (ver sección 4.3).

Se ha notificado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina aumentando los niveles de terfenadina, lo que se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas, tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.3). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina produjo un aumento de 2 a 3 veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y la prolongación del intervalo QT que no condujo a efectos clínicamente detectables. Se han observado efectos similares en la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina / dihidroergotamina

Notificaciones pos-comercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad aguda ergótica, caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso. Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos (ver sección 4.3)

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3), ya que estas estatinas se metabolizan de forma extensa por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración en plasma, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se ha notificado rhabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina con estas estatinas. Si no se puede evitar el tratamiento con claritromicina, deberá suspenderse el tratamiento con lovastatina o simvastatina mientras dure el tratamiento.

La prescripción de claritromicina con estatinas deberá realizarse con precaución. En situaciones donde no se puede evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatinas. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo por CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Deberá monitorizarse a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de miopatía.

Efecto de otros medicamentos en claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina, con la consecuente reducción de la eficacia. Además, puede ser necesario el monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, ya que puede aumentar por la inhibición de CYP3A por la claritromicina (ver la información de producto relevante del inhibidor de

CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutin y claritromicina produce un aumento de rifabutin y un descenso en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutin, rifapentina

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

Etravirina

Etravirina disminuye la exposición de claritromicina; sin embargo, aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina. Debido a que 14-OH-claritromicina reduce la actividad frente a *Mycobacterium avium complex* (MAC), puede alterarse la actividad global frente a este patógeno; por lo tanto, para el tratamiento de MAC deben considerarse alternativas a la claritromicina.

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 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-hidroxi-claritromicina no fueron significativamente afectadas por la administración concomitante del fluconazol. No es necesario ajuste de dosis de claritromicina.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada doce horas producen una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{\max} de claritromicina aumentó un 31%, C_{\min} aumentó un 182% y AUC aumentó un 77% con la administración concomitante con ritonavir. La formación del metabolito activo 14-hidroxi se inhibió casi por completo. Probablemente, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal, debido a la amplia ventana terapéutica de claritromicina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberá considerarse los siguientes ajustes de dosis: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, la dosis de claritromicina debería reducirse en un 50%. Para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min la dosis de claritromicina debería reducirse en un 75%. No deberá administrarse dosis mayores de 1 g/día de claritromicina junto con ritonavir.

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

Efecto de claritromicina en otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A

La administración conjunta de claritromicina, conocido inhibidor de CYP3A, y un medicamento metabolizado principalmente por CYP3A, puede asociarse con elevaciones de las concentraciones de medicamento lo que puede aumentar o prolongar tanto el efecto terapéutico como los efectos adversos del fármaco concomitante. Claritromicina deberá utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que se sabe que son sustratos del enzima CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen estrecho de seguridad (por ejemplo carbamazepina) y/o el sustrato se metaboliza principalmente por esta enzima.

Deberá considerarse un ajuste de dosis, y si es posible, deberán monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en pacientes que reciben claritromicina de forma concomitante.

Los siguientes medicamentos o clases de medicamentos se sabe o se sospecha que se metabolizan por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides de la ergotamina, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina, ver sección 4.4), antipsicóticos atípicos (por ejemplo quetiapina) pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina, sin embargo esta lista no es exhaustiva. Medicamentos que interactúan por mecanismos similares por otras enzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluye fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Existen notificaciones postcomercialización de torsade de pointes producidas por el uso conjunto de claritromicina y quinidina o disopiramida. Durante la coadministración de claritromicina con estos medicamentos deberá monitorizarse con electrocardiogramas por si existe prolongación de QTc. Durante el tratamiento con claritromicina deberán controlarse los niveles séricos de quinidina y disopiramida.

Existen notificaciones post-comercialización de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto deberán monitorizarse los niveles de glucosa en sangre durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Otros hipoglucemiantes orales/insulina

Con ciertos hipoglucemiantes como nateglinida, y repaglinida, puede verse afectada la inhibición del enzima CYP3 por claritromicina y puede producir hipoglucemia cuando se usan de forma concomitante. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa.

Omeprazol

Se administraron claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el *estado de equilibrio* aumentaron (C_{max} , 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 exposición al 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 estudios clínicos indican que existe un modesto pero estadísticamente significativo ($P < 0,05$) aumento de los niveles de teofilina o carbamazepina circulante cuando se administran cualquiera de estos medicamentos de forma concomitante con claritromicina. Deberá considerarse 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 (por ejemplo, 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 (SNC) (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente por si se produce un aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

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

Colchicina

Colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador por eflujo, 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 secciones 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 post-comercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

El tratamiento simultáneo por vía oral con claritromicina comprimidos y zidovudina en pacientes adultos infectados por el VIH puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en *estado estacionario*. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina administrada simultáneamente, esta interacción debe evitarse en gran medida dejando un intervalo de 4 horas entre la administración de claritromicina y de zidovudina. Esta interacción no parece producirse en pacientes pediátricos infectados por VIH en tratamiento con claritromicina es suspensión con zidovudina o dideoxinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina se administra por perfusión intravenosa.

Fenitoina y valproato

Existen notificaciones espontáneas o publicadas de interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina y medicamentos que no se piensa que sean metabolizados por el CYP3A (tales como fenitoina y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos fármacos cuando se administran con claritromicina. Se han notificado aumento de 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 la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueantes de los canales de calcio

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

Itraconazol

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 estrechamente para evaluar los signos y síntomas del aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto claritromicina como 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 3 veces al día) aumentó los valores del área bajo la curva (AUC) y de la concentración máxima (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 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 conjuntamente con ritonavir se deben tener en cuenta los efectos potenciales de ritonavir en claritromicina.

No se ha observado que claritromicina interaccione con anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de uso de claritromicina durante el embarazo. En base a los resultados variables obtenidos de estudios en ratones, ratas, conejos y monos, la posibilidad de efectos adversos durante el desarrollo embriofetal no puede excluirse. Por lo tanto, no se recomienda el uso durante el embarazo sin una rigurosa valoración de la relación beneficio frente al riesgo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de uso de claritromicina durante la lactancia. Claritromicina se excreta en la leche materna. En consecuencia, el lactante podría presentar diarrea e infecciones micóticas de las

mucosas, por lo que debería suspenderse la lactancia. No hay que olvidar la posibilidad de inducir sensibilización. Deben sopesarse los efectos beneficiosos del tratamiento para la madre frente a los posibles riesgos para el lactante.

Fertilidad

No existen datos disponibles del efecto de claritromicina en la fertilidad en humanos. En ratas, los datos disponibles son limitados y no indican efectos en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos disponibles sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas, se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación que pueden aparecer con la medicación.

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 alteración del gusto. Estas reacciones adversas son normalmente leves de intensidad y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos (ver sección b de la sección 4.8).

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

b. Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización de claritromicina comprimidos de liberación inmediata, granulado para suspensión oral, polvo para solución para inyección, comprimidos de liberación retardada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se definen por sistema de clasificación de órganos y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (reacciones adversas poscomercialización: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente cuando se puede asociar a gravedad.

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, erisipelas, eritrasma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia, eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema			Reacción anafilactoide ¹ ,	Reacción anafiláctica,

inmunológico ⁵			hipersensibilidad	angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	Hipoglucemia ⁶
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ ,	trastorno psiquiátrico, estado confusional, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños extraños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del sabor	Pérdida de la consciencia ¹ , disquinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁷ , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, alteración de la audición, acúfenos	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación atrial ¹ , prolongación del intervalo QT en electrocardiograma ⁸ , extrasístoles ¹ , palpitaciones	Torsade de pointes ⁸ , taquicardia ventricular ⁸ , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia ⁹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea ¹⁰ , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis ¹ , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración dental
Trastornos hepatobiliares		Análisis anormal de la función	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , aumento	Insuficiencia hepática ¹¹ , ictericia

		hepática	de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de gammaglutamil-transferasa ⁴	hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hipehidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ , necrólisis epidérmica tóxica ⁵ , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisis ^{2,12} , 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 , pirexia ³ , astenia, dolor en el pecho ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Exploraciones complementarias			Ratio anormal de la albumina globulina ¹ , aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , aumento de lactato deshidrogenasa en sangre ⁴	Aumento del Razón Internacional Normalizada ⁹ , prolongación del tiempo de protrombina ⁹ , color anormal de la orina

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

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

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

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

^{5,8,10,11,12} Ver sección a)

^{6,7,9} Ver sección c)

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso, inflamación en el lugar de la inyección son efectos específicos de la formulación intravenosa de la

claritromicina.

En casos muy raros, se ha notificado insuficiencia hepática con desenlace fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades graves subyacentes y/o medicación concomitante (ver sección 4.4).

Se debe prestar especial atención a la diarrea ya que se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (EACD) con el uso de casi todos los antibióticos incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad de diarrea leve a colitis mortal (ver sección 4.4).

En el caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, tales como anafilaxis, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con claritromicina e iniciarse urgentemente el tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

Al igual que otros macrólidos, raramente se han notificado casos de prolongación de QT, taquicardia ventricular, y torsade de pointes con claritromicina (ver sección 4.4 y 4.5).

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad de leve a poner en peligro la vida. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos (ver sección 4.4).

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

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en personas de edad avanzada y/o pacientes con insuficiencia renal, algunos con desenlace fatal (ver secciones 4.4 y 4.5).

Se han notificado casos raros de hipoglucemia, algunos de los cuales se han producido en pacientes con tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina (ver secciones 4.4 y 4.5).

Se han referido informes postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente por si se produce un aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central (ver sección 4.5)

Existe el riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas de Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina con warfarina. Deberán monitorizarse frecuentemente el INR y tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente (ver sección 4.4 y 4.5).

Se han notificado casos raros de claritromicina comprimidos de liberación prolongada en las heces, muchos de los cuales se han producido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal acortado. En varias notificaciones, se han observado residuos del comprimido en casos de diarrea. Se recomienda a los pacientes que detectaron residuos de comprimidos en heces y que no observaron mejora de su estado que cambien a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo suspensión) o a otro antibiótico.

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección e).

d. Población pediátrica

Se han realizado ensayos clínicos utilizando claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por tanto, los niños menores de 12 años de edad deben utilizar claritromicina en suspensión pediátrica.

No existen datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para el uso de la formulación de

claritromicina IV en pacientes menores de 18 años de edad.

Se espera una frecuencia, tipo y gravedad de reacciones adversas en niños igual que en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos con infecciones por micobacterias y tratados con dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo, es difícil distinguir los efectos adversos asociados con claritromicina de los síntomas fundamentales de la enfermedad por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o de enfermedades subyacentes.

En pacientes adultos, los efectos adversos notificados con más frecuencia con dosis diarias totales de 1000 y 2000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteración de la audición y elevaciones de SGOT (Glutamato oxalacetato transaminasa en suero) y SGPT (Glutamato piruvato transaminasa en suero). Con menor frecuencia se observó la aparición de disnea, insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue similar en los pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg al día y generalmente de 3 a 4 veces menor que la descrita en pacientes que recibieron dosis diarias de 4000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunodeprimidos, se han evaluado los valores de laboratorio analizando esos valores fuera de los niveles alterados significativamente (por ejemplo extremadamente alto o límite inferior) para cada test específico. En base a este criterio, aproximadamente el 2-3% de los pacientes que recibieron dosis diarias de 1000 mg ó 2000 mg de claritromicina presentaron un aumento significativo de SGOT y SGPT y descensos por debajo del límite normal de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes de estos 2 grupos de dosificación presentó niveles elevados de BUN (Blood Urea Nitrogen). Con la dosis de 4000 mg/día la incidencia de valores anormales fue ligeramente superior, excepto para el recuento de leucocitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Website: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las notificaciones indican que con la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía un historial previo de trastorno bipolar, presentó un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxia tras tomar 8 gramos de claritromicina.

Administración

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la eliminación rápida del medicamento no absorbido y medidas de soporte. Al igual que otros macrólidos, los niveles séricos de claritromicina no se reducen mediante hemodiálisis o diálisis .

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos

Código ATC: J01FA09

Mecanismo de acción

La claritromicina es un derivado semisintético de la eritromicina. 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 PK/PD

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.cattarrhalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.meningitidis</i>	Anaerobios gram-negativos		Anaerobios gram-positivos
Claritromicina ^{B,C}	R D	--	--	--	1/2	--	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	IE	1/32D	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 $\leq 0,25$ 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.

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 (resistencia < 10% en todos los Estados Miembros de la Unión Europea)
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Streptococcus grupo F</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp</i>
Microorganismos anaerobios
Clostridium spp., other than <i>C. difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i>
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema ($\geq 10\%$ Resistencia en al menos un país de la Unión Europea)
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Streptococcus group A, C, G
Streptococcus group B
Streptococcus viridans
Enterococcus spp+
Staphylococcus aureus, methicillin-susceptible and methicillin-resistant+
Staphylococcus epidermidis+
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Bacteroides spp.</i>

<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
Microorganismos con resistencia inherente
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Fusobacterium</i> spp.
Otros microorganismos

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se ha comparado en voluntarios sanos la cinética de los comprimidos de claritromicina de liberación modificada administrada por vía oral con los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata de 250 mg y 500 mg. Tras la administración de dosis totales diarias iguales, la absorción fue equivalente. La biodisponibilidad absoluta es del 50% aproximadamente. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. Basándose en el hallazgo de absorción equivalente, los siguientes datos *in vitro* e *in vivo* son aplicables a la formulación de liberación prolongada.

In vitro: Los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que la unión de claritromicina a proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 70% a concentraciones de 0,45-4,5 µg/ml. Un descenso en la unión hasta el 41% con 45,0 µg/ml sugiere que los lugares de unión pueden saturarse, aunque esto sólo ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos del fármaco.

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 del principio activo. Se han encontrado niveles elevados tanto en amígdalas como en tejido pulmonar. Claritromicina también penetra la mucosa gástrica.

Biotransformación y eliminación:

Claritromicina se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado, con la participación del sistema citocromo P450. El metabolismo incluye principalmente N-desalquilación, oxidación e hidroxilación estereoespecífica en la posición C14.

La farmacocinética de claritromicina no es lineal. El comportamiento farmacocinético de la claritromicina es no lineal. En los pacientes alimentados que recibieron 500 mg de comprimidos de liberación modificada de claritromicina al día, el pico de la concentración plasmática del estado estacionario de claritromicina y 14(R)-hidroxi-claritromicina fueron 1,3 y 0,48 µg/ml respectivamente. Cuando la dosis fue incrementada a 1000 mg al día, estos valores de *estado estacionario* fueron 2,4 µg/ml y 0,67 µg/ml respectivamente. Las semividas de eliminación del fármaco original y del metabolito fueron aproximadamente 5,3 y 7,7 horas respectivamente. La semivida aparente de ambos, claritromicina y su metabolito hidroxilado, tiende a ser mayor a dosis más altas.

La excreción urinaria representó aproximadamente un 40% de la dosis de claritromicina. La eliminación fecal representó aproximadamente un 30%.

Poblaciones especiales:

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 dosis repetidas, la toxicidad de claritromicina se relacionó con la dosis y duración del tratamiento. El principal órgano diana fue el hígado en todas las especies, observándose lesiones hepáticas a los 14 días en perros y monos.

Los niveles de exposición sistémica asociados con esta toxicidad son desconocidos pero las dosis tóxicas en mg/kg fueron mayores que las recomendadas para tratamiento para pacientes.

No se observó evidencia de potencial mutagénico de claritromicina en un rango de estudios *in vitro e in vivo*.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas no mostraron efectos adversos. Los estudios de teratogenicidad en ratas (Wistar (p.o) and Sprague-Dawley (p.o. e i.v.), conejos blancos de Nueva Zelanda y monos macacos no demostraron teratogenicidad de claritromicina. Sin embargo, un estudio adicional similar en ratas Sprague-Dawley indican una baja incidencia (6%) de anomalías cardiovasculares que parecían deberse a la expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios en ratones mostraron incidencia variable (3-30%) de paladar hendido y pérdida embrionaria en monos pero solo a niveles de dosis claramente tóxicas para la madre.

No se han notificado otros hallazgos toxicológicos que se consideren relevantes a las dosis recomendadas para tratamiento de pacientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acido cítrico anhidro
Alginato cálcico y sódico
Alginato sódico
Lactosa monohidrato
Povidona K-30
Talco
Ácido esteárico
Estearato de magnesio
Vainillina

Opadry II 31F32870 Amarillo que contiene:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol
Óxido de hierro Amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

(Envase de blíster PVC/PVdC aluminio)
21 meses

(Envase de blíster OPA/AL/PVC/AL)
2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

(Envase de blíster PVC/PVdC aluminio)
No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la Humedad

(Envase de blíster OPA/AL/PVC/AL)
No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de blíster PVC transparente/PVdC aluminio o envases con blíster OPA/AL/PVC/AL que contienen 5, 6, 7, 10, 14 y 20 comprimidos y envase unidosis de 1 comprimido.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B
28108 Alcobendas
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016

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