

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Teva 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Claritromicina Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina Teva 250 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de claritromicina.

Claritromicina Teva 500 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Claritromicina Teva 250 mg contiene 0,30 mg de laca de aluminio de Tartrazina (E102) y 0,008 mg de laca de aluminio de Rojo Allura (E129).

Claritromicina Teva 500 mg contiene 0,14 mg de laca de aluminio de Tartrazina (E102) y 0,001 mg de laca de aluminio de Rojo Allura (E129).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Claritromicina Teva 250 mg:

Comprimido recubierto con película de forma oval, amarillo, grabado con “93” por una cara y “7157” por la otra.

Longitud: 17 mm Anchura: 8 mm Grosor: 5-6 mm

Claritromicina Teva 500 mg:

Comprimido recubierto con película de forma oval, amarillo claro, grabado con “93” por una cara y “7158” por la otra.

Longitud: 22 mm Anchura: 11 mm Grosor: 6,7-7,7 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en adultos y adolescentes a partir de 12 años en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a claritromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Faringitis bacteriana
- Sinusitis bacteriana aguda
- Reagudización bacteriana aguda de bronquitis crónica
- Neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada

- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada, por ejemplo foliculitis, celulitis y erisipelas.

Claritromicina también puede utilizarse para la erradicación del *H. pylori* en pacientes con úlceras asociadas a *H.pylori*, en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado y un medicamento para la curación de úlceras (ver sección 4.2.).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2. Posología y forma de administración

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

Se dispone de comprimidos de 250 y 500 mg.

Posología

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años)

La dosis recomendada es 250 mg dos veces al día.

En infecciones graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día.

Población pediátrica (menores de 12 años)

Claritromicina comprimidos no es adecuado para niños menores de 12 años de edad que pesen menos de 30 kg. Existen otras formas farmacéuticas disponibles para esos pacientes. Los ensayos clínicos se han realizado usando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad.

Para niños con peso mayor a 30 kg, se aplica la dosis para adultos y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Igual que en adultos

Erradicación del *H. pylori* en adultos

En pacientes con úlcera péptica debida a una infección por *H. pylori*, se puede administrar una dosis de 500 mg de claritromicina dos veces al día en combinación con 1000 mg de amoxicilina dos veces al día y 20 mg de omeprazol dos veces al día.

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, por ejemplo 250 mg una vez al día o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. La duración del tratamiento en estos pacientes no debe superar los 14 días.

Insuficiencia hepática

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

Duración de tratamiento

La duración del tratamiento con claritromicina depende del estado clínico del paciente y tiene que ser definida en cualquier caso por el médico.

- La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.
- El tratamiento debe continuarse hasta al menos 2 días después de que los síntomas hayan desaparecido.
- En infecciones β -hemolíticas estreptocócicas la duración del tratamiento debe ser de al menos 10 días para prevenir complicaciones como fiebre reumática y glomerulonefritis.
- El tratamiento de combinación para la erradicación de infección por *H. pylori*, p.ej., claritromicina 500 mg (2 comprimidos de 250 mg o un comprimido de 500 mg) dos veces al día en combinación con amoxicilina 1000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg dos veces al día, debe ser continuada durante 7 días.

Forma de administración

Claritromicina puede tomarse con independencia de la ingesta de alimentos (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida, terfenadina, ya que puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor, ivabradina o ranolazina.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y alcaloides ergóticos (ej. ergotamina o dihidroergotamina), ya que puede producirse toxicidad ergótica (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con lomitapida (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con mizadolam oral (ver sección 4.5).
- No deberá administrarse claritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación de QT (congénito o adquirido) o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).
- No debe utilizarse claritromicina de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que se metabolizan de forma extensa por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento de riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiolisis (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Como con otros inhibidores fuertes de CYP3A4, claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina ver secciones 4.4 y 4.5).
- No deberá administrarse claritromicina a pacientes con desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Claritromicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

El médico no deberá prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin evaluar cuidadosamente el beneficio frente al riesgo, especialmente durante el primer y el segundo trimestre de embarazo (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática

Claritromicina se metaboliza principalmente por el hígado. Por tanto, este antibiótico debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Se ha comunicado disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible.

Se han notificado casos de insuficiencia hepática mortal (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 sensibilidad abdominal.

Insuficiencia renal

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

Claritromicina debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

Diarrea y colitis

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. 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.

Colchicina

Se han notificado informes postcomercialización de toxicidad de colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o pacientes con insuficiencia renal, algunos con desenlace mortal (ver secciones 4.5 y 4.8). Está contraindicada la administración concomitante de colchicina y claritromicina (ver sección 4.3).

Triazolobenzodiazepinas

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

Aminoglucósidos

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.

Acontecimientos cardiovasculares

Se ha observado prolongación del intervalo QT, estos efectos se reflejan en la repolarización cardíaca lo cual confiere un riesgo de desarrollar la arritmia cardíaca y torsade de pointes, en pacientes tratados con macrólidos incluyendo claritromicina (ver sección 4.8).

Debido al incremento de riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), el uso de claritromicina está contraindicado:

- en pacientes que toman astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina está contraindicada (ver sección 4.3)
- en pacientes con alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia o hipopotasemia (ver sección 4.3).
- y en pacientes con historia de prolongación del intervalo QT o de arritmia ventricular cardíaca (ver sección 4.3).

Además claritromicina se debe usar con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT distintos a los que están contraindicados (ver sección 4.5).

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de efectos adversos cardiovasculares con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada con macrólidos, incluida la claritromicina. Teniendo en cuenta estos hallazgos debe equilibrarse con los beneficios del tratamiento cuando se prescribe claritromicina.

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

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

rabdomiolisis 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 sulfonilurea) 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 Ratio Internacional Normalizado (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.

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

Helicobacter pylori

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

Sobreinfecciones

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.

Resistencia cruzada

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

Interacciones CYP3A4

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

Excipientes

Laca Aluminio Tartrazina y Laca Aluminio Rojo Allura

Este medicamento contiene Laca Aluminio Tartrazina (E 102 y Laca Aluminio Rojo Allura (E 129) que pueden producir reacciones alérgicas.

Sodio

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

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:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimizida 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 torsades de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y pimizida (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 torsades 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.

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. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Alcaloides ergóticos

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 alcaloides ergóticos (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.

Lopitamida

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

Midazolam oral

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

Ticagrelor o ranozalina

Ver sección 4.3

Efecto de otros medicamentos en claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles sub-terapéuticos 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 inductor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina produce un aumento de rifabutina 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, rifabutina, rifapentina

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

Etravirina

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 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-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 $C_{m\acute{a}x}$ de claritromicina aumentó un 31%, $C_{m\acute{i}n}$ 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 1000 mg/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, que se conoce como 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.

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

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo del centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor y ranolazina (ver sección 4.3). La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas (ver sección 4.3).

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina 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 medicamentos o clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que se metabolizan por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es exhaustiva): alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina. Medicamentos que interactúan por mecanismos similares por otras enzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluye fenitoina, teofilina y valproato.

Anticoagulantes orales

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

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

Warfarina y acenocumarol

En casos aislados, los pacientes que reciben terapia combinada con claritromicina y anticoagulantes orales pueden experimentar un aumento de los efectos farmacológicos e incluso efectos tóxicos de estos fármacos. El índice internacional normalizado (INR) o los tiempos de protrombina deben controlarse cuidadosamente mientras los pacientes reciben simultáneamente claritromicina y anticoagulantes orales.

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 también deberán controlarse las concentraciones séricas 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 hipogluemiantes 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} , AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando 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 y carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que existe un modesto pero estadísticamente significativo ($P \leq 0,05$) 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. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de midazolam por vía oral, que podría evitar la eliminación presistémica del fármaco, probablemente dará como resultado una interacción similar a la observada después del midazolam intravenoso en lugar de la administración oral. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son metabolizadas por 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.

Aprepitant, eletriptán, halofantrina y ziprasidona

No hay datos disponibles in vivo que describan una interacción entre claritromicina y los siguientes fármacos: aprepitant, eletriptán, halofantrina y ziprasidona. Sin embargo, debido a que los datos in vitro sugieren que estos fármacos son sustratos de CYP3A, se debe tener precaución cuando se coadministran con claritromicina.

Eletriptán no debe coadministrarse con inhibidores de CYP3A como claritromicina.

Corticoesteroides

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

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

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

Hidroxicloroquina y cloroquina

Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT debido a la posibilidad de inducir arritmia cardíaca y reacciones adversas cardiovasculares graves.

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 representativos 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 (ver sección 4.5).

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 con animales y la experiencia en humanos, no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos durante el desarrollo embriofetal. En algunos estudios observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios.

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos 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. Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización de claritromicina comprimidos de liberación inmediata, granulados 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 $< 1/100$); frecuencia no conocida (reacciones adversas postcomercialización: 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.

Clasificación sistema 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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide ¹ , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ ,	trastorno psiquiátrico, estado confusional, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños extraños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de la consciencia ¹ , disquinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁶ , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, alteración de la audición, acúfenos	Sordera
Trastornos cardiacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación atrial ¹ , prolongación del intervalo QT en electrocardiograma, extrasístoles ¹ , palpitaciones	Torsade de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea ⁵ , vómitos ⁵ , dispepsia, náuseas ⁵ , dolor abdominal ⁵	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, discromía dental
Trastornos hepatobiliares		Análisis anormal de la función hepática	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa,	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular

			aumento de gammaglutamil-transferasa ⁴	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hipehidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Reacciones adversas cutáneas graves (RACS) (por ejemplo, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisis ^{2,6} 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 ^{1,6}	Dolor en el lugar de la inyección ^{1,6} , inflamación en el lugar de la inyección ^{1,6}	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 de la ratio Internacional Normalizada, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina

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

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. Ver sección a)

⁶. 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 algunas notificaciones de rabdomiolisis, se administró claritromicina concomitantemente con otros fármacos que se sabe que se asocian con rabdomiolisis (como estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4)).

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)

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 inmnodeprimidos, 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 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

Sintomas

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 peritoneal.

En caso de sobredosis, deberá interrumpirse la claritromicina intravenosa (polvo para solución para inyección) e instaurarse otras medidas de soporte adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, 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, inhibiendo 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) , 2010-04-27 (v 1.1), ha establecido los siguientes puntos de corte para claritromicina, separando los organismos susceptibles de los resistentes

Especies relacionadas con puntos de corte para claritromicina ^{B,C}		
Patógenos	Sensibles = (mg/L)	Resistentes > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> grupos A,B,C,G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> D	0,25	0,5
Otros streptococci	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-

Anaerobios Gram-positivos (excepto <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Anaerobios Gram-negativos- -	-	-
Puntos de corte no relacionados con especies específicas A	IE	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.

IE- indica que hay evidencias insuficientes de las especies en cuestión y es una buena diana para la terapia con la droga.

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

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>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus grupo F</i>
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella spp</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Clostridium spp.</i> , que no sea <i>C. difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i>
<i>Clamydophilpsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>

<i>Mycobacterium</i> spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Enterococcus</i> spp ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-susceptibles y meticilin-resistentes ⁺)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Streptococcus Group A</i> *,B, C,G
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * ⁺
Microorganismos aerobios Gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobios
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
Microorganismos con resistencia inherente
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganismos anaerobios
<i>Fusobacterium</i> spp.
Otros microorganismos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

≥ 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 que se establecieron para 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 microgramos/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 microgramos/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 del principio activo. Se han encontrado niveles elevados tanto en amígdalas como en tejido pulmonar. Claritromicina también penetra la mucosa gástrica.

Claritromicina se une aproximadamente en un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

Biotransformación y eliminación

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

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.

Después de la administración oral se claritromicina radioactiva el 70-80% de la radiactividad se encontró en heces. Aproximadamente 20-30 % de claritromicina se excreta como el principio activo inalterado en la orina. Esta proporción aumenta cuando aumenta la dosis. 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, con un aclaramiento renal de aproximadamente 170 ml/min.

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 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 lagrimación, 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.

No se hallaron efectos mutagénicos en los estudios *in-vitro* e *in-vivo* realizados con claritromicina. Los estudios sobre la toxicidad para 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 periodo 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:

Almidón glicolato sódico (Tipo A de patata)
Celulosa microcristalina (E460)
Povidona (PVP K-30) (E1201)
Hidróxido de magnesio(E528)
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Ácido esteárico (E570)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Dióxido de Titanio (E171)
Macrogol 400
Laca de tartrazina (E102)
Laca de Rojo Allura (E129)
Indigotina, carmín de índigo (E132)
Vainillina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Claritromicina Teva 250 mg

Disponible en envases con blísters de PVC transparente o blanco opaco o PVC/PVdC recubierto con lámina de aluminio con 8, 10, 12, 14, 16, 14 envase calendario, 20, 30, 100 y 120 (10X12) como envase hospitalario.

Claritromicina Teva 500 mg

Disponible en envase con blísters de PVC transparente o blanco opaco o PVC/PVdC recubierto con lámina de aluminio con 8, 10, 14, 16, 14 envase calendario, 20, 21, 30, 42 y 100.

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

Teva Pharma, S.L.U.
c/ Anabel Segura, 11. Edif. Albatros B. 1ª planta
28108 Alcobendas. Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claritromicina Teva 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 78063
Claritromicina Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 78064

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

Noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024