FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro, biconvexos, ovalados y marcados con "D" en una cara y "63" en la otra cara del comprimido. El tamaño es 18,5 mm x 8,1 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina (ver sección 4.4 y sección 5.1):

- Faringitis bacteriana.
- Neumonía adquirida en la comunidad de gravedad leve a moderada.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Infecciones cutáneas e infecciones del tejido blando de gravedad leve a moderada.
- En combinación con un adecuado tratamiento antibacteriano y un tratamiento apropiado para la úlcera gástrica en la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlceras asociadas a Helicobacter pylori (ver sección 4.2).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosificación de claritromicina depende del tipo y la gravedad de la infección y debe ser determinada en todo caso por su médico.

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG no es adecuado para dosis inferiores a 500 mg. Existen otras opciones para dosis inferiores disponibles en el mercado.

Adultos y adolescentes (iguales o mayores a 12 años de edad)

- Dosis estándar: La dosis habitual es de 250 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche).

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

- Tratamiento con dosis altas (infecciones graves): La dosis habitual puede ser incrementada a 500 mg dos veces al día en infecciones graves.

Niños menores de 12 años
Los niños con edades inferiores a 12 años deben usar claritromicina en suspensión pediátrica. Se han hecho ensayos clínicos usando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad.

El uso de claritromicina comprimidos no está recomendado para niños menores de 12 años con un peso corporal inferior a 30 kg.

Para niños con un peso corporal superior a 30 kg, se debe aplicar la dosis habitual de adultos.

Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con deterioro de la función renal, con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, por ejemplo, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. No se debe continuar con el tratamiento durante más de 14 días en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal moderada no es necesario ajustar la dosis (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática
Se debe tener precaución cuando se administra claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3 y sección 4.4)

Erradicación de Helicobacter pylori en úlcera péptica
Se debe tener en cuenta la tolerancia al medicamento en cada paciente para la elección de antibióticos en la erradicación de *Helicobacter pylori* y se debe llevar a cabo conforme a los modelos nacionales, regionales y locales de patrones de resistencia y las guías de tratamiento.

Normalmente claritromicina es administrado en combinación con otros antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones durante una semana.

El tratamiento puede repetirse si el paciente es todavía *H.pylori* positivo.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento con claritromicina depende del tipo y la gravedad de la infección y debe ser determinada en todo caso por su médico.

- La duración habitual del tratamiento es de 7 a 14 días.
- El tratamiento debe continuarse al menos durante 2 días después de que los síntomas hayan disminuido.
- En infecciones por Streptococcus pyogenes (Streptococcus beta-hemolítico del grupo A), la duración del tratamiento debe ser al menos de 10 días.
- La terapia combinada en infecciones causadas por H.pylori debe continuarse durante 7 días.

Forma de administración
Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

Claritromicina comprimidos puede ser administrada independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a claritromicina, otros macrólidos o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con alguna de los siguientes medicamentos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsade de pointes" (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ticagrelor, ivabradina y ranolazina.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede resultar en toxicidad aguda del cornezuelo de centeno (ver sección 4.5).

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

Está contrainidicada la administración concomitante de claritromicina y lomitapida (ver sección 4.5).

No se debe administrar Claritromicina en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (en los que se haya documentado prolongación QT congénita o adquirida) o arritmia ventricular, incluyendo "torsade de pointes" (ver sección 4.4 y sección 4.5).

No se debe administrar concomitantemente claritromicina con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son completamente metabolizadas por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis (ver sección 4.4 y ver sección 4.5).

No se debe administrar claritromicina a pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia debido al riesgo de prolongación del intervalo QT) (ver sección 4.4).

Los pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal no deben usar claritromicina.

Al igual que con otros inhibidores fuertes del CYP3A4, claritromicina no se debe usar en pacientes que estén tomando colchicina (ver sección 4.4 y ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, en particular durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).
Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2)

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática. También se debe tener precaución al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Se ha referido 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. Han sido notificados algunos casos de insuficiencia hepática fulminante (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido la enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y contacten con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito, o sensibilidad en el abdomen.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida del paciente. Se han notificado también casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea moderada

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

hasta colitis que puede poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y esto puede conducir al crecimiento excesivo de C. difficile. La diarrea asociada a C.difficile debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa historia médica, ya que se han notificado casos de diarrea asociada a C.difficile después de más de dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, en estos casos se debe considerar la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se deben realizar controles microbiológicos y un adecuado inicio de tratamiento. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se han recibido informes postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se notificaron muertes en algunos de estos pacientes (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y colchicina (ver sección 4.3).

Se aconseja tener precaución en cuanto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam oral o intravenoso (oromucoso) (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución también en cuanto al uso concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos. Se debe llevar a cabo la monitorización de la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Acontecimientos cardiovasculares:
Repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, resaltando el riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, se han observado en tratamiento con macrólidos, incluyéndose claritromicina (ver sección 4.8). Por tanto, ya que las siguientes situaciones pueden desencadenar un aumento en el riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), se debe tener precaución con el uso de claritromicina en los siguientes pacientes:

- Pacientes con enfermedad en la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca severa, alteraciones en la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que estén tomando concomitantemente otros medicamentos asociados a prolongación del QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).
- No debe utilizarse la claritromicina en pacientes en los que se haya documentado prolongación QT congénita o adquirida, o con historial de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

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

Neumonía:
Debido a la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos cuando se prescribe claritromicina para tratar la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía adquirida en hospitales, claritromicina se debe utilizar en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos de leves a moderadas:
La mayoría de veces estas infecciones están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser ambos resistentes a los macrólidos. Por lo tanto es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos. En los casos en los que no se puedan utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como clindamicina, pueden ser los medicamentos de primera elección. Actualmente, sólo se considera el tratamiento con macrólidos en algunas infecciones

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

de la piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, el acné vulgar, erisipela y en situaciones donde no se puede utilizar el tratamiento 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 Steven-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), en tratamiento con claritromicina debe ser interrumpido inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento adecuado urgentemente.

Se debe administrar con precaución claritromicina cuando es administrada concomitantemente con medicamentos que inducen la enzima del citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):
Está contraindicado el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones en las que el uso concomitante de claritromicina y estatinas no se pueda evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Se puede considerar el uso de estatinas que no sean dependientes del metabolismo por CYP3A (por ejemplo, fluvastatina).

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina:
El uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Anticoagulantes orales:
Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protrombina cuando se administra concomitantemente claritromicina con warfarina (ver sección 4.5). Se deben monitorizar el INR y el tiempo de protrombina frecuentemente mientras los pacientes estén tomando claritromicina y anticoagulantes orales concomitantemente.

Se debe tener precaución cuando la claritromicina se administre conjuntamente con anticoagulantes orales como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, especialmente a pacientes con alto riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Debe elegirse el uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para tratar la infección por *H.pylori* en función de las resistencias a los medicamentos.

Al igual que con otros antibióticos, el uso a largo plazo puede provocar una colonización con un aumento del número de bacterias no sensibles y hongos. Si se produce sobreinfección, se debe establecer una terapia apropiada.

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

Claritromicina Aurovitas contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos de interacción entre fármacos:

Cisaprida, pimozida, domperidona, astemizol y terfenadina

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

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban tomando claritromicina y cisaprida concomitantemente. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han visto efectos similares en pacientes que estaban tomando claritromicina y pimozida concomitantemente (ver sección 4.3).

Se han notificado casos en los que los macrólidos han alterado el metabolismo de terfenadina provocando un incremento en los niveles de terfenadina que ha sido ocasionalmente asociado con arritmias cardiacas como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.3). En un estudio clínico con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y en una prolongación del intervalo QT que no condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Se han visto efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina
Los informes postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada (ver sección 4.3).

Midazolam oral
Cuando 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 claritromicina y midazolam oral está contraindicada. (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)
El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) debido a que estas estatinas son completamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa sus concentraciones en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que estaban tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no pude evitarse, la terapia con lovastatina o simvastatina se debe suspender durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja existente de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina cuyo metabolismo no sea dependiente de CYP3A (por ejemplo, fluvastatina). Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre claritromicina:

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, la hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina conduciendo a una reducción de la eficacia terapéutica. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A4, el cual podría incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por claritromicina (ver también la información relevante del medicamento inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina resultó en un incremento de los niveles séricos de rifabutina, y una disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o se cree que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones de claritromicina en sangre; se requiere un ajuste de la dosis de claritromicina o la consideración de un tratamiento alternativo.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

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

Los inductores potentes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-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
La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina. Sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, se incrementaron. Debido a que 14-hidroxiclaritromicina ha reducido la actividad frente a *Mycobacterium avium complex* (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede ser alterada. Por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento de MAC.

Fluconazol
La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado estacionario (Cmin) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Ritonavir
Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas resultó en una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La Cmax de claritromicina aumento en un 31%, la Cmin aumentó un 182% y el AUC aumento en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-hidroxiclaritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para claritromicina, no debe ser necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, deben considerarse los siguientes ajustes de dosis: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50%. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. La dosis de claritromicina mayor que 1g/día no debe ser administrada concomitantemente con ritonavir.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal disminuida, cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir y saquinavir (ver sección siguiente, interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de claritromicina sobre otros medicamentos:

Interacciones basadas en CYP3A
La co-administración de claritromicina, conocida por inhibir CYP3A, y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A, puede ser asociada con un aumento en la concentración de estos medicamentos que podría conducir a un incremento o prolongación tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos adversos concomitantes del medicamento.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que estén recibiendo sustratos de la enzima de CYP3A: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, debido al riesgo de prolongación del QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo de centeno, midazolam por vía oral, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente por CYP3A4 (p.ej. lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor, ivabradina y ranolazina (ver sección 4.3) especialmente

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

si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato es completamente metabolizado por esta enzima.
Se deben tener en cuenta ajustes de la dosis, y cuando sea posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén tomando concomitantemente claritromicina.

Se conoce o se cree que los siguientes fármacos o clases de fármacos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán y apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Los medicamentos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)
Los ACOD dabigatrán y edoxabán son sustratos para el transportador del flujo P-gp. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan a través del CYP3A4 y también son sustratos de P-gp. Se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente con estos agentes, especialmente en pacientes con alto riesgo de sangrado (ver sección 4.4).

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

Antiarrítmicos
Se han referido informes postcomercialización de casos de torsade de pointes que han sucedido con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben realizar electrocardiogramas para monitorizar la prolongación del intervalo QT durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitorizados durante el tratamiento con claritromicina.

Se han referido informes de postcomercialización de casos de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, se deben monitorizar los niveles de glucosa en sangre durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Medicamentos hipoglucemiantes orales/Insulina
Con ciertos medicamentos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda la monitorización de la glucosa.

Omeprazol
Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omeprazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron (Cmax, AUC 0-24 y t½ aumentaron un 30%, 89% y 34% respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24h fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafilo, 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 concomitante de claritromicina con sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción

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

de las dosis de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina
Los resultados de los ensayos clínicos indicaron que hubo un modesto pero estadísticamente significativo (p=0,05) aumento de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina, cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina. Puede ser necesario considerar la reducción de dosis.

Anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, acenocumarol)
En casos excepcionales, en los pacientes que reciben terapia combinada con claritromicina y anticoagulantes orales aumentan los efectos farmacológicos e incluso se producen efectos tóxicos de estos fármacos. Se debe realizar una estrecha supervisión de la relación internacionalmente normalizada (INR) o los tiempos de protrombina en pacientes recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente.

Tolterodina
La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en su 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, tales como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)
Cuando midazolam fue administrado junto con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumento 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra concomitantemente 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 benzodiacepinas 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 de interacciones medicamentosas postcomercialización y efectos en el Sistema Nervioso Central (por ejemplo, somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

No se dispone de datos in vivo en humanos que describan una interacción entre la claritromicina y los siguientes fármacos: aprepitant, eletriptán, halofantrina y ziprasidona. Sin embargo, debido a que los datos in vitro indican que estos medicamentos son sustratos de CYP3A, se debe tener precaución cuando se co-administran con claritromicina. Eletriptán no debe administrarse conjuntamente con inhibidores del CYP3A, como claritromicina.

Ha habido informes publicados y espontáneos de interacciones farmacológicas de inhibidores del CYP3A, incluida la claritromicina, con ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, vinblastina y cilostazol.

Otras interacciones de medicamentos:

Aminoglucósidos
Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos (ver sección 4.4)

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

Colchicina
La colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y a colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina (ver sección 4.3 y 4.4).

Digoxina
Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administra junto con claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización 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 oral con claritromicina y zidovudina, usado para pacientes adultos infectados por VIH, puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, para evitar esta interacción en gran medida se recomienda espaciar la administración de las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con VIH que estén tomando claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina es administrada por infusión intravenosa.

Fenitoína y valproato
Se han notificado casos espontáneos o publicados de las interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina con fármacos que no se conoce que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomienda realizar controles de los niveles séricos para estos medicamentos cuando se administran de forma concomitante con claritromicina. Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos.

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

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 un aclaramiento de creatinina<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 concomitante con inhibidores de proteasa.

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

Bloqueadores de los canales de calcio
Se aconseja tener precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina así como la de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a esta interacción. Se han visto casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que estaban tomando claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol
Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, y producen una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser estrechamente monitorizados para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir
Tanto saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, deben tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha establecido la seguridad de claritromicina para su uso durante el embarazo. Basándose en varios estudios obtenidos de ensayos en animales, y la experiencia en humanos, no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos en el desarrollo embriofetal. Algunos estudios observacionales que evalúan la exposición a la claritromicina durante el primer y segundo trimestre de embarazo han notificado mayor riesgo de aborto espontáneo en comparación con el no uso de antibióticos o con el uso de otros antibióticos durante el mismo período. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas importantes por el uso de macrólidos, incluida la claritromicina durante el embarazo, proporcionan resultados contradictorios. Por lo tanto, no se aconseja su uso durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

Lactancia
No se ha establecido la seguridad de claritromicina para su uso durante la lactancia. Claritromicina es excretada en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha estimado que un bebé que es solamente amamantado, recibiría alrededor del 1,7% de la dosis de claritromicina, ajustado por el peso de la madre.

Fertilidad
No hay datos disponibles sobre el efecto de claritromicina en la fertilidad en humanos. En ratas, los datos limitados disponibles no indican ningún efecto sobre la fertilidad.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos respecto al efecto de claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posible aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que puede ocurrir con el medicamento, se debe tener en cuenta antes de que los pacientes conduzcan o manejen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con la terapia de claritromicina tanto para adultos como para la población pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver subsección b de la sección 4.8).

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

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla es una recopilación de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización para claritromicina comprimidos de liberación inmediata, gránulos para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones adversas que se consideran posibles para claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencia de acuerdo a lo siguiente: *Muy frecuentes* (=1/10), *frecuentes* (=1/100 <1/10), *poco frecuentes* (=1/1.000 <1/100) y *frecuencia no conocida* (reacciones adversas detectadas a partir de la experiencia postcomercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad pudo ser evaluada.

Sistema de clasificación por órganos	**Muy frecuentes (=1/10)**	**Frecuentes (=1/100 <1/10)**	**Poco frecuentes (=1/1.000 <1/100)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones			Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia[4] , trombocitemia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas[1], hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	

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

Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3]	Psicosis, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida de conocimiento[1], disquinesia, mareo, somnolencia[6], temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, alteración de la audición, acúfenos	Pérdida de audición
Trastornos cardiacos			Paro cardiaco[1], fibrilación auricular[1],prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, extrasístole[1], palpitaciones	Torsade de pointes[7] , taquicardia ventricular[7], fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación[1]		Hemorragia[8]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1]	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea[9], vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, proctalgia[2], estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, coloración de la lengua, coloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las pruebas de la función hepática	Colestasis[4], hepatitis [4], incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de gamma-glutamiltransferasa[4]	Insuficiencia hepática[10], ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis vesicular[1], prurito, urticaria, erupción maculopapuloso[3]	Síndrome de Stevens-Johnson[5], necrólisis epidérmica tóxica[5], erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2, 11], miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre[1], aumento de urea en sangre	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Flebitis en el lugar de inyección[1]	Dolor en el lugar de inyección[1], inflamación en el lugar de inyección[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	
Exploraciones complementarias			Cociente albúmina/globulina anormal[1], incremento de fosfatasa alcalina en sangre[4], incremento de lactato deshidrogenasa[4]	Aumento de INR[8], prolongación del tiempo de protrombina[8], color anormal de la orina

[1] Reacción adversa notificada solo para la formulación de polvo para solución inyectable.
[2] Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada.
[3] Reacción adversa notificada solo para la formulación de gránulos para suspensión oral.
[4] Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata.
[5, 7, 9, 10] Ver sección a).
[6, 8, 11] Ver sección c).

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas: flebitis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso e inflamación en el lugar de inyección, son específicos de la formulación de claritromicina intravenosa.

En algunos casos de rabdomiólisis, claritromicina se administró concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

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

Se han notificado tras la comercialización interacciones de medicamentos y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central (ver sección 4.5).

Se han notificado casos raros de aparición de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales ocurrieron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcional con tiempos acortados del tránsito gastrointestinal. En varios informes, los residuos de comprimidos han aparecido en casos de diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten la aparición de residuos de comprimidos en las heces y no experimenten

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

ninguna mejora en su enfermedad cambien a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo, suspensión) o cambiar a otro antibiótico.

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

d. Población pediátrica

Se han realizado ensayos clínicos usando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, niños menores de 12 años de edad deben usar claritromicina en suspensión pediátrica. No hay datos suficientes para recomendar un régimen de tratamiento para el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años de edad.

Normalmente, se espera que el tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea el mismo que en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos
En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos tratados con las dosis superiores de claritromicina durante largos periodos de tiempo para las infecciones por micobacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad VIH o las enfermedades relacionadas.

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

En estos pacientes inmunodeprimidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg ó 2.000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados. Incidencias ligeramente mayores de valores anormales fueron notificados para pacientes que recibían una dosis de 4.000 mg diarios en todos los parámetros excepto los niveles de leucocitos.

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

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

4.9. Sobredosis

Síntomas
Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía síntomas de trastorno bipolar ingirió 8 g de claritromicina y mostró estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Tratamiento
Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben ser tratadas eliminando rápidamente el medicamento no absorbido y aplicando medidas de apoyo. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean afectados apreciablemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En el caso de sobredosis, claritromicina IV (polvo para solución inyectable) debe interrumpirse y deben establecerse todas las demás medidas de apoyo adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos; código ATC: J01FA09.

Mecanismo de acción
Claritromicina es un derivado semisintético de eritromicina A. Claritromicina ejerce su acción antibacteriana interfiriendo en la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal. Es altamente potente contra una amplia variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) de claritromicina son generalmente dos veces más bajas que las CMIs de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxiclaritromicina tiene también actividad antimicrobiana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la de la sustancia madre, excepto para H. influenzae donde el metabolito 14-hidroxiclaritromicina es dos veces más activo que la sustancia madre.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)
Claritromicina es ampliamente distribuida en los tejidos y fluidos corporales. Debido a la alta penetración tisular, las concentraciones intracelulares son más altas que las concentraciones séricas. Los principales parámetros farmacodinámicos para predecir la actividad de los macrólidos no se han establecido de manera concluyente. El tiempo por encima de la CMI (T/CMI) es el mejor factor determinante para la eficacia de la claritromicina. Debido a que las concentraciones de claritromicina en los tejidos del pulmón y líquido de los tejidos epiteliales llegan a superar las concentraciones máximas plasmáticas, el uso de los parámetros basados en las concentraciones plasmáticas es insuficiente para predecir con exactitud la respuesta para las infecciones respiratorias.

Mecanismos de resistencia
Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la mutación de la diana específica del antibiótico o están basados en la mutación y/o el eflujo activo del antibiótico. El desarrollo de la resistencia puede ser mediado vía cromosomas o plásmidos, ser inducido o existir adicionalmente. La resistencia bacteriana a los macrólidos genera enzimas que conducen a la metilación de la adenina residual

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

en el ARN ribosómico y consecuentemente a la inhibición de la unión del antibiótico al ribosoma. Los organismos resistentes a macrólidos tienen generalmente resistencia cruzada a lincosamidas y Estreptogramina B basada en metilación del lugar de unión ribosomal. Claritromicina también se encuentra entre los inductores potentes de esta enzima.

Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática inhibiendo la peptidil transferasa de los ribosomas. Existe una resistencia cruzada completa entre claritromicina, eritromicina y azitromicina. Staphylococcus resistente a meticilina y *Streptococcus penumoniae* resistente a penicilina son también resistentes a los macrólidos como claritromicina.

Puntos de corte

Los siguientes puntos de corte para claritromicina, separando organismos sensibles de organismos resistentes, han sido establecidos por el Comité Europeo para las Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) 2010-04-27 (v 1.1).

		Especies con puntos de corte relacionados (S</R>)													Especies con puntos de corte no relacionados (S</R>)
		Enterobacteriaceae	*Pseudomonas*	*Acinetobacter*	*Staphylococcus*	*Enterococcus*	*Streptococcus A,B,C,G*	*S.pneumoniae*	Otros Streptococcus	*H.influenzae*	*M.catarr-halis*	*N.gonorrhoeae*	*N.meningitidis*	*Aerobios Gram-negativos*	*Anaerobios Gram-positivos*	
Claritromicina[B,C]	RD	- -	- -	- -	1/ 2	- -	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	EI	1/32[D]	0,25/ 0,5	- -	- -	--	--	EI

[A] Los puntos de corte relacionados con la especie han sido determinados principalmente sobre la base de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Sólo se utilizan 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, lincosamidas y estreptograminas no relacionados con especies, no son robustos, por tanto, IE.

[B] Se puede utilizar eritromicina para establecer la sensibilidad de las bacterias citadas para otros macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina).

[C] Claritromicina es usada para la erradicación de H.pylori (CMI = 0,25 mg/L para las especies aisladas salvajes).

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

[D] La correlación entre la CMIs de macrólidos en H.infuenzae y el resultado clínico es débil. Por lo tanto, se establecieron los puntos de corte de los macrólidos y los antibióticos relacionados para clasificar el tipo salvaje H.influenzae como intermediario.

Claritromicina se utiliza para la erradicación de *H.pylori*; se ha establecido la concentración mínima inhibitoria (CMI) = 0,25 µg/ml como el punto de corte sensible por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es deseable conocer información local sobre resistencias, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencias es tal que la utilidad del fármaco es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

Especies normalmente susceptibles
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos
Streptococcus grupo F
Corynebacterium diptheriae
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos
Bordetella pertusis
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Legionella spp.
Microorganismos anaeróbicos
Clostridium spp ., otros diferentes a *C.difficile*
Otros microorganismos
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Clamydophila pneumoniae
Clamydophila psitacci
Mycobacterium spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema#
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos
Streptococcus grupo A*, C, G
Streptococcus grupo B
Streptococcus viridans
Enterococcus spp.+
Staphylococcus aureus, sensibles a meticilina y resistentes a meticilina+
*Streptococcus pneumoniae *+*
Staphylococcus epidermidis +
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos
Haemophilus influenzae $
Helicobacter pylori
Microorganismos anaeróbicos
Bacteroides spp.
Peptococcus/Peptostreptococcus spp.
Microorganismos resistentes inherentemente
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter
Enterobacteriacea
Microorganismos anaeróbicos
Fusobacterium spp.

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

Otros microorganismos
Mycobacterium tuberculosis

= 10% de resistencia en al menos un país de la Unión Europea.
* Ha sido demostrada la relación de especies contra eficacia en estudios clínicos (sensibilidad)
+ Indica las especies para las que se ha visto una alta resistencia (por ejemplo, mayor de 50%) en una o más áreas/países/regiones de la UE.
$ Se establecieron los puntos de corte de los macrólidos y antibióticos relacionados para clasificar el tipo salvaje *H.influenzae* como intermediario.

Otra información
La sensibilidad y resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus spp*. a claritromicina puede predecirse a partir de pruebas con eritromicina.

La mayor experiencia clínica disponible de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados indica que claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con otro antibiótico por ejemplo, amoxicilina o metronidazol y por ejemplo, con omeprazol (administrado en niveles aprobados) durante 7 días logra alcanzar > 80% de tasa de erradicación de H.pylori en pacientes con úlcera gastroduodenal. Como se esperaba, tasas de erradicación significativamente menores fueron observadas en pacientes con una línea de base de resistencia a metronidazol de cepas de H.pylori aisladas. Por lo tanto, se deben considerar tanto la información local sobre la prevalencia de la resistencia como las pautas terapéuticas locales en la elección de un régimen de combinación apropiado para la terapia de erradicación de H.pylori. Por otra parte, en los pacientes con infección persistente, el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un agente antimicrobiano se debe tener en cuenta para un nuevo esquema de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Claritromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal-primeramente en el yeyuno-pero sufre un extenso metabolismo de primer paso después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de claritromicina 250 mg es aproximadamente del 50%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción pero no afectan a la biodisponibilidad. Por lo tanto, los comprimidos de claritromicina pueden ser administrados independientemente de las comidas. Debido a su estructura química (6-O-Metileritromicina), claritromicina es bastante resistente a la degradación por el ácido del estómago. Se observaron unos niveles plasmáticos máximos de claritromicina de 1-2 µg/ml en 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 nivel plasmático máximo fue de 2,8 µg/ml. Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día, el metabolito 14-hidroxiclaritromicina microbiológicamente activo alcanza niveles plasmáticos máximos de 0,6 µg/ml. El estado estacionario se alcanza después de 2 días de tratamiento.

Distribución
Claritromicina penetra bien en los diferentes compartimentos con un volumen de distribución estimado de 200-400 l. Claritromicina proporciona concentraciones en algunos tejidos que son varias veces mayor que los niveles circulantes del medicamento. Se han encontrado niveles incrementados en amígdalas y tejido pulmonar. Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica.

Claritromicina se une aproximadamente un 70% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

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

Biotransformación y eliminación
Claritromicina se metaboliza rápida y completamente en el hígado. Su metabolismo está relacionado con el sistema del citocromo P-450 en el hígado. Están descritos tres metabolitos: N-dimetil-claritromicina, decladinosil claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina. La farmacocinética de claritromicina es no lineal debido a la saturación del metabolismo hepático a altas dosis. Las semividas de eliminación aumentaron desde 2-4 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día a 5 horas después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día. La semivida del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina oscila entre 5 y 6 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

Aproximadamente de un 20% a un 40% de claritromicina es eliminada como sustancia activa inalterada en la orina. Esta proporción se incrementa cuando la dosis aumenta. De un 10% a un 15% adicional es eliminado en la orina como metabolito 14-hidroxiclaritromicina. El resto es eliminado en las heces. El estado de insuficiencia renal aumenta los niveles plasmáticos de claritromicina, si la dosis no disminuye. El aclaramiento plasmático total ha sido estimado a aproximadamente 700 ml/min (11,7 ml/s), con un aclaramiento renal de aproximadamente 170 ml/min (2,8 ml/s).

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: cuando existe una función renal reducida se incrementan los niveles plasmáticos de clariromicina y del metabolito activo.

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 la duración del tratamiento. En todas las especies, los primeros signos de toxicidad fueron observados en el hígado, en el cual las lesiones se vieron después de 14 días en perros y monos. Los niveles sistémicos de exposición, relacionados con esta toxicidad, no se conocen con detalle, pero las dosis tóxicas fueron claramente mayores que las dosis terapéuticas recomendadas para humanos. Otros tejidos afectados incluyen el estómago, timo y otros tejidos linfáticos así como los riñones. A dosis cercanas a las terapéuticas aparecieron signos de inyección conjuntival y lagrimeo solo en perros. A una dosis de 400 mg/kg/día algunos perros y monos desarrollaron opacidad corneal y/o edema.

No se observaron efectos mutagénicos en ensayos *in vitro* e *in vivo* con claritromicina.

Los estudios de toxicidad en la reproducción mostraron que la administración de claritromicina 2 veces superior a la dosis clínica en conejos (IV) y 10 veces la dosis clínica en monos (vía oral) resultaron en un aumento de la incidencia de aborto espontáneo. Estas dosis fueron relacionadas con toxicidad materna. No se vieron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad en estudios en ratas. Se observaron malformaciones cardiovasculares en ratas tratadas con dosis de 150 mg/kg/día. En ratones a dosis 70 veces superiores la dosis clínica apareció fisura palatina con una incidencia variable (3-30%).

Se ha encontrado claritromicina en la leche de animales lactantes.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas hembras han demostrado que una dosis diaria de 150 mg/kg/día (dosis más alta probada) no causó efectos adversos en el ciclo del celo, la fertilidad, el parto y el número y la viabilidad de la descendencia. Estudios de teratogenicidad en ratas (Wistar (p.o) y Sprague-Dawley (p.o. e i.v.), conejos (New Zealand White) y monos cynomolgous no mostraron ninguna teratogenicidad causada por claritromicina. Sin embargo, un estudio similar en ratas Sprague-Dawley indicó una baja incidencia (6%) de anomalías cardiovasculares que parecían deberse a la expresión espontánea de cambios genéticos. En monos se observó una pérdida embrionaria, pero solo a niveles de dosis que eran claramente tóxicos para las madres.

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

No se han notificado otros hallazgos toxicológicos que se consideren relevantes para el nivel de dosis recomendado para el tratamiento del paciente.

En ratas y ratones de 3 días de edad, los valores de DL50 (dosis letal 50) fueron aproximadamente la mitad que aquellas en animales adultos. Animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similar a los animales más maduros aunque mejoró la nefrotoxicidad en ratas neonatales según se ha notificado en algunos estudios. Se han encontrado también ligeras disminuciones en eritrocitos, plaquetas y leucocitos en animales jóvenes.

No se ha evaluado la carcinogenicidad de claritromicina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Povidona (K-30)

Recubrimiento:
Hipromelosa
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E-171)
Hidroxipropil celulosa
Vainillina
Ácido sórbico
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG está disponible en blísteres transparentes de PVC/PVdC/Aluminio de: 7, 10, 12, 14 y 21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claritromicina Aurovitas 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.006.

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2014.
Renovación de la autorización: Octubre 2016.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024

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

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