

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Klacid unidía 500 mg comprimidos de liberación modificada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada contiene: 500 mg de claritromicina. Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 115 mg de lactosa y 15,3 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.  
Comprimido ovalado, de color amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Klacid unidía está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles en adultos y niños desde los 12 años de edad. Las infecciones que se pueden tratar con claritromicina incluyen: (ver sección 5.1)

*Adultos y adolescentes de 12 a 18 años:*

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada)
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica y neumonías bacterianas. (ver sección 4.4 y 5.1 relativo a pruebas de sensibilidad)
- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela. (ver sección 4.4 y 5.1 relativo a pruebas de sensibilidad)

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

En función de la gravedad de la infección, deberá considerarse la utilización de una forma de liberación inmediata (ver sección 5.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos, adolescentes de 12 a 18 años y niños mayores de 12 años*

La dosis habitual recomendada de Klacid unidía es de un comprimido de 500 mg, una vez al día, tomado con alimentos. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse hasta 1000 mg una vez al día (2 x 500 mg). La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, excluyendo el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y la sinusitis que requieren de 6 a 14 días de terapia

No triturar ni masticar los comprimidos de claritromicina de liberación modificada.

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, ó 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días. Como el comprimido no se puede dividir y, por tanto, la dosis no puede reducirse a menos de 500 mg al día, la claritromicina en forma de comprimidos de liberación modificada no debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal significativa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) ya que no es posible la reducción apropiada de la posología de claritromicina cuando se administra este medicamento. Pueden utilizarse los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata en esta población de pacientes (ver sección 4.3).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min).

### Población pediátrica

El uso de Claritromicina 500g comprimidos de liberación modificada, no ha sido estudiado en niños menores de 12 años.

### Posología

#### Forma de administración

Vía oral.

No triturar ni masticar los comprimidos de claritromicina de liberación modificada.

### **4.3. Contraindicaciones**

Claritromicina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ya que la dosis no se puede reducir de 500 mg/día. Todas las demás formulaciones se pueden administrar en esta población de pacientes.
- Pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares o “torsades de pointes” (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Pacientes que presentan desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

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

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

- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver sección 4.4 y 4.5).
- Ticagrelor, ivabradina o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.

- Midazolam oral (ver sección 4.5).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizadas de forma extensa por la isoforma CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina (ver sección 4.4).
- Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin antes sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo (ver sección 4.6.).

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

La claritromicina se metaboliza principalmente en el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. Además se deben tomar precauciones cuando se administra claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Se ha comunicado disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace mortal (ver sección 4.8.). Algunos de estos pacientes podían haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o haber estado tomando medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes que interrumpan el tratamiento con claritromicina y acudan a su médico si desarrollan signos y síntomas de una hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o tensión abdominal.

La colitis pseudomembranosa ha sido notificada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazante para la vida. La diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) ha sido notificada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una detallada historia médica, ya que se ha referido que la DACD tiene lugar pasados 2 meses de la administración de los agentes antibacterianos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberán realizarse análisis microbiológicos e iniciar el tratamiento adecuado. Deberán evitarse los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de estos pacientes el desenlace fue fatal (Ver sección 4.5). La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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

#### Acontecimientos cardiovasculares

Se ha observado prolongación del intervalo QT prolongados, estos efectos se reflejan en la repolarización cardíaca lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmias cardíacas 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, domperidona, pimoizida y

terfenadina, en pacientes con hipomagnesemia o hipopotasemia y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (ver sección 4.3).

Además, la claritromicina se debe usar con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT distintos a los que están contraindicados.

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de acontecimientos 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 aparición de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de intensidad leve a moderada: Estas infecciones a menudo están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y ambos pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en los que no se pueda administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, por alergias), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos únicamente son considerados para desempeñar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.

En el caso de reacciones graves 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 de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado

La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han recibido informes de rabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina de forma concomitante con estas estatinas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la menor dosis registrada de la estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo, fluvastatina) (ver sección 4.5.).

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina: El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Con ciertos medicamentos hipoglucemiantes, como nateglinida, pioglitazona, repaglinida y rosiglitazona, la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina puede estar involucrada y puede ocasionar hipoglucemia cuando se emplean simultáneamente. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Existe riesgo de hemorragia grave y aumento significativo de la Relación Normalizada Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra concomitantemente con warfarina (ver sección 4.5). Se deberán monitorizar frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo concomitantemente claritromicina y anticoagulantes orales.

Debe tenerse precaución cuando se administra claritromicina de manera concomitante con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la *infección por H. pylori* puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

#### *Advertencias sobre excipientes:*

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

Este medicamento contiene 15,3 mg (0,665 mmol) de sodio por comprimido. Si el paciente recibe dos comprimidos de liberación modificada al día, la cantidad total de sodio (30,6 mg por dosis) es equivalente al 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

## **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 por interacciones farmacológicas:**

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

#### Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se ha informado de una elevación de los niveles de cisaprida en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina y cisaprida de manera simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes”. Similares efectos se han observado en pacientes tratados simultáneamente con pimozida y claritromicina (ver sección 4.3).

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver sección 4.3). En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

#### Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante de ergotamina o dihidroergotamina con claritromicina 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 midazolam oral y claritromicina debe evitarse. (ver sección 4.3)

#### Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizados por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

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

#### **Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:**

Los fármacos inductores del isoenzima CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina y conducir a una disminución de su eficacia. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del isoenzima CYP3A, que a su vez pueden estar elevados por la inhibición del isoenzima CYP3A por la claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que los fármacos siguientes afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

#### Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores fuertes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-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 aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del 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 de equilibrio ( $C_{\min}$ ) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14 (R)-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 200 mg cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina. La  $C_{\max}$  de la claritromicina se incrementó en un 31%, la  $C_{\min}$  en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14-hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. No se deben administrar dosis superiores a 1.000 mg/día de claritromicina conjuntamente con ritonavir..

En pacientes con una función renal disminuida deberán considerarse ajustes de dosis similares cuando ritonavir sea empleado como un potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección inferior, interacciones medicamentosas bidireccionales).

## **Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos**

### Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

La co-administración de claritromicina, conocida como un inhibidor de la isoenzima CYP3A, y un medicamento principalmente metabolizado por la isoenzima CYP3A, puede estar asociada con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento 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).

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos que se sabe que son sustratos de enzimas CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (por ejemplo, carbamazepina) y / o el sustrato es metabolizado en gran medida por esta enzima. Se pueden considerar los ajustes de la dosis y, cuando sea posible, se deben controlar estrechamente las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A en pacientes que reciban claritromicina simultáneamente. Los medicamentos o las clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isozima CYP3A incluyen (pero esta lista no es exhaustiva) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, lomitapida, metilprednisolona, midazolam (intravenosa), omeprazol, anticoagulano oral (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Otros fármacos que interaccionan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

#### Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los ACOD dabigatrán y edoxabán son sustratos del transportador de eflujo gp-P. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan por el CYP3A4 y también son sustratos de gp-P. Debe tenerse precaución cuando se administre claritromicina de manera concomitante con estos medicamentos, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

#### Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Debido a la prolongación del intervalo QT durante la co-administración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

Ha habido informes posteriores a la comercialización, de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

#### 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.

#### 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.

#### Hipoglucemiantes orales/insulina

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

#### Omeprazol

Se administró 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 el omeprazol se administró solo y de 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, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que hay un modesto pero estadísticamente significativo aumento ( $p \leq 0.05$ ) en los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administran de forma concomitante con claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

#### Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de la población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina, en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

#### Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de fármacos de midazolam via oral, podría eludir la eliminación presistémica del fármaco lo que probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de la administración de midazolam via intravenosa. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la isoenzima CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de la isoenzima CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes de postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente por si aumentan los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

### **Otras interacciones farmacológicas**

#### Colchicina

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

#### Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha 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 deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

#### Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de

zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Cuando la claritromicina es administrada por vía intravenosa la interacción es improbable.

#### Fenitoína y Valproato

Ha habido informes publicados o espontáneos sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, y fármacos que se piensa que no son metabolizados por dicho enzima (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se ha informado de aumentos en los niveles plasmáticos.

#### **Interacciones medicamentosas bidireccionales:**

##### Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima 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.

##### Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en 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 las de los bloqueadores 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

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

##### Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima 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  $C_{max}$  en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y  $C_{max}$  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, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina (ver sección 4.5).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

**El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.**

##### Embarazo

No existen datos sobre el uso de claritromicina en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado que tiene toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

A partir de los resultados variables obtenidos de los estudios con animales, y la experiencia en humanos, no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el desarrollo embrionario fetal. 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.

No se recomienda el uso de claritromicina durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos

##### 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. No se conoce el efecto de claritromicina en recién nacidos ni en niños.

La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con claritromicina.

##### Fertilidad

En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos dañinos (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existen datos sobre el efecto de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden darse con la medicación, debe ser tomada en cuenta antes de que el paciente conduzca o utilice máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### ***a. Resumen del perfil de seguridad***

Las reacciones adversas frecuentes y más frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto en adultos como en la población pediátrica, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y coinciden con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver sección b de la sección 4.8).

No hubo 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 las reacciones adversas**

La Tabla siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con los comprimidos de liberación modificada de claritromicina.

Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente (>1/10); frecuente ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) y no conocida (reacciones adversas 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 pudo evaluarse la gravedad.

Sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100 < 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1,000 < 1/100$	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, gastroenteritis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensueños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Mareo, somnolencia <sup>2</sup> , temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma <sup>1</sup> , palpitaciones	<i>Torsades de pointes</i> <sup>1</sup> , taquicardia ventricular <sup>1</sup> , fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia <sup>2</sup>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea <sup>1</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Enfermedad del reflujo gastroesofágico, gastritis, proctalgia, estomatitis, glositis, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa	Insuficiencia hepática <sup>1</sup> , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Prurito, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>1</sup> , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia	Rabdomiolisis <sup>2</sup> , miopatía
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia	
Exploraciones complementarias				Aumento de la razón normalizada internacional <sup>2</sup> , prolongación del tiempo de protrombina <sup>2</sup> , color anormal de la orina

<sup>1</sup> Ver sección a)

<sup>2</sup> Ver sección c)

### c. Descripción de reacciones adversas específicas

En algunos de los casos de rabdomiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han obtenido en la etapa de postcomercialización casos de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC (ver sección 4.5).

Se han observado casos raros en los que los comprimidos de claritromicina de liberación prolongada aparecen en las heces, muchos de estos casos han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con el tiempo de tránsito gastrointestinal acortado. En varios casos, los residuos de comprimidos han aparecido en el contexto de una diarrea. Se recomienda que los pacientes que presenten residuos de comprimidos en las heces y que no experimenten ninguna mejoría, cambien a otra formulación de claritromicina (p.ej. suspensión) o a otro antibiótico.

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

#### ***d. Poblaciones pediátricas***

Los ensayos clínicos se han realizado utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 11 años de edad. Por tanto, los niños menores de 12 años deberán tomar la suspensión pediátrica de claritromicina.

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

#### ***e. Otras poblaciones especiales***

##### ***Pacientes inmunocomprometidos***

En pacientes con SIDA y en otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica (SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg ó 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los 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: <https://www.notificaram.es>.**

#### **4.9. Sobredosis**

Los informes indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió ocho gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, la claritromicina intravenosa (polvo para solución para inyección) deberá ser interrumpida, a la vez que se deberán instalar las medidas de soporte adecuadas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, macrólidos, código ATC J01FA09

##### Mecanismo de acción

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad ribosomal 50s de bacterias sensibles y suprime la síntesis de la proteína. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de claritromicina son generalmente dos veces inferiores a las de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxi de claritromicina también posee actividad antimicrobiana. Las CIMs de este metabolito son iguales o dos veces superiores a las CIMs de la sustancia original, excepto para *Haemophilus influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que la sustancia original.

##### Relación PK/PD

Para claritromicina, la relación entre AUC y CIM es la correlación de parámetros más adecuada con respecto a su eficacia.

##### Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquiridos frente a macrólidos son: bombas de expulsión del principio activo mediante un mecanismo activo de bombeo, producción inducible o constitutiva de una metilasa capaz de modificar la diana ribosómica, hidrólisis del macrólido mediante esterazas, mutaciones cromosómicas que alteran la subunidad 50s ribosómica.

Por lo tanto, pueden producirse resistencias cruzadas entre claritromicina y otros macrólidos y clindamicina y lincomicina. Los estafilococos meticilin-resistentes y oxacilin-resistentes (MRSA), así como *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos actualmente disponibles así como a los macrólidos, como claritromicina.

##### Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para claritromicina y se enumeran aquí: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando la prevalencia de la resistencia local haga cuestionar la utilidad del agente, en al menos algunos tipos de infecciones, se debe buscar asesoramiento de un experto, en caso necesario.

Microorganismos para los que la resistencia puede ser un problema: la prevalencia de resistencias es igual o mayor al 10% en al menos un país de la Unión Europea.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Microorganismos anaerobios Gram-negativo</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<b>Otros microorganismos</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema</b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> Grupos A, B C, G
<b><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></b>
<b>Microorganismos aerobios Gram-positivos</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA
<b><u>Micobacterias</u></b>
<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) formado por: <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium Intracellulare</i>

La producción de betalactamasas no debería tener ningún efecto sobre la actividad de claritromicina.

NOTA: la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y resistentes a la oxacilina son resistentes a claritromicina.

### **Helicobacter**

*Helicobacter pylori*

En los cultivos realizados antes del tratamiento, se aisló *H. pylori* y se aislaron MIC de claritromicina. De 104 pacientes pre-tratados. De estos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con sensibilidad intermedia, y 98 pacientes tuvieron cepas sensibles.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Claritromicina muestra actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

### **Microorganismos aerobios Gram-positivos**

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococci (Grupo C,F,G)*

*Viridans group streptococci*

### **Microorganismos aerobios Gram-negativos**

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

### **Microorganismos anaerobios Gram-positivos**

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

### **Microorganismos anaerobios Gram-negativos**

*Bacteroides melaninogenicus*

### **Espiroquetas**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

### **Campylobacter**

*Campylobacter jejuni*

El principal metabolito de la claritromicina en el hombre y otros primates es un metabolito microbiológicamente activo, 14-OH-claritromicina. Este metabolito es tan activo o 1 a 2 veces menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, a excepción de *H. influenzae* contra el cual es dos veces más activo. El compuesto original y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, según cada cepas bacteriana.

Se descubrió que la claritromicina es de dos a diez veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección animal. Se demostró, por ejemplo, ser más efectivo que eritromicina en la infección sistémica del ratón, absceso subcutáneo del ratón y tracto respiratorio del ratón en infecciones causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayas con infección por *Legionella* este efecto fue más pronunciado; Una dosis intraperitoneal de 1,6 mg / kg / día de claritromicina fue más efectiva que 50 mg / kg / día de eritromicina.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

## Absorción

La cinética de la administración oral de claritromicina de liberación modificada ha sido estudiada en humanos adultos y comparada con 250 mg y 500 mg de claritromicina en comprimidos de liberación inmediata. Se ha encontrado que el grado de absorción es equivalente cuando se administran dosis diarias iguales. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 50%. No hubo ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no cambió en humanos después de la administración de dosis múltiples. Basándose en el hallazgo de la equivalencia en el grado de absorción, los siguientes datos *in vitro* e *in vivo* son aplicables a la formulación de liberación modificada.

## Distribución

### Distribución, Biotransformación y Eliminación

#### *In vitro*

Los estudios *in vitro* mostraron unos valores medios de unión a proteínas plasmáticas de claritromicina de alrededor del 70% a concentraciones de 0,45 a 4,5 mcg/ml. Un descenso en la unión del 41% a 45,0 mcg/ml sugirió que los lugares de unión podrían llegar a saturarse, pero esto solo ocurrió a concentraciones muy por encima de los niveles terapéuticos del fármaco.

#### *In vivo*

Los resultados de los estudios en animales mostraron niveles de claritromicina en todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central, siendo mucho mayores que los niveles circulantes de claritromicina. Las concentraciones más altas fueron halladas por lo general en el hígado y en el pulmón, donde la relación del tejido al plasma (T/P) alcanzó niveles de 10 a 20.

#### *Voluntarios sanos*

En pacientes que habían comido a los que se les administró 500 mg de claritromicina de liberación modificada una vez al día, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario de claritromicina y de 14-OH-claritromicina fue de 1,3 y 0,48 mcg/ml, respectivamente. Las semividas de eliminación del fármaco inalterado y su metabolito fueron aproximadamente 5,3 horas y 7,7 horas, respectivamente. Cuando se administraron 1000 mg de claritromicina de liberación modificada una vez al día (2 x 500 mg), la  $C_{max}$  promedio en el estado estacionario para la claritromicina y su metabolito hidroxilado fue de 2,4 mcg/ml y 0,67 mcg/ml, respectivamente. La semivida del fármaco inalterado a la dosis de 1000 mg fue aproximadamente de 5,8 horas, mientras que la de la 14-OH-claritromicina fue de aproximadamente 8,9 horas. El  $T_{max}$ , tanto para la dosis de 500 mg como para la de 1000 mg, fue aproximadamente de 6 horas. Los niveles de 14-OH-claritromicina en el estado estacionario no aumentaron de manera proporcional con la dosis de claritromicina, y las semividas aparentes de ambos, claritromicina y su metabolito hidroxilado, tendieron a prolongarse con las dosis mayores. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina, junto con el descenso global en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y de la N-desmetilación a dosis elevadas, indica que el metabolismo no lineal de la claritromicina se vuelve más pronunciado con las dosis altas.

La excreción urinaria representa aproximadamente el 40% de la dosis de claritromicina. La eliminación en heces representa aproximadamente el 30%.

### *Pacientes*

La claritromicina y su 14-OH-metabolito se distribuyen rápidamente por los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados procedentes de un pequeño número de pacientes sugieren que la claritromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo tras la administración oral (es decir, solo de 1 a 2% de niveles séricos en líquido cefalorraquídeo en pacientes con la barrera hematoencefálica normal). Las concentraciones en tejidos suelen ser varias veces más elevadas que las concentraciones séricas.

### *Insuficiencia hepática*

En un estudio comparativo de un grupo de sujetos sanos con un grupo de sujetos con insuficiencia hepática a los que se les administró 250 mg de claritromicina de liberación inmediata, dos veces al día, durante dos días y una dosis única de 250 mg al tercer día, no hubo diferencias significativas en los niveles plasmáticos en el estado estacionario y en el aclaramiento sistémico de claritromicina en ambos grupos. Por contraste, las concentraciones del metabolito 14-OH en el estado estacionario fueron notablemente inferiores en el grupo de sujetos con insuficiencia hepática. Esta disminución en el aclaramiento metabólico del fármaco inalterado por 14-hidroxilación fue parcialmente compensada por un aumento en el aclaramiento renal del fármaco inalterado, dando lugar a niveles del fármaco inalterado comparables en el estado estacionario en los sujetos con insuficiencia hepática y en los sanos.

### *Insuficiencia renal*

Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de dosis múltiples orales de 500 mg de claritromicina de liberación inmediata en sujetos con la función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, la semivida, la  $C_{max}$  y la  $C_{min}$  tanto de la claritromicina como de su metabolito 14-OH fueron mayores y la AUC más larga en sujetos con insuficiencia renal. La  $K_{elim}$  y la excreción urinaria fueron más bajas. La medida en que estos parámetros diferían se correlacionó con el grado de insuficiencia renal; cuanto más grave es la insuficiencia renal, más significativa es la diferencia (ver secciones 4.3 y 4.2).

### *Pacientes de edad avanzada*

Se llevó a cabo un estudio para evaluar y comparar la seguridad y los perfiles farmacocinéticos de dosis múltiples orales de 500 mg de claritromicina de liberación inmediata en hombres y mujeres sanos de edad avanzada frente a hombres adultos jóvenes y sanos. En el grupo de sujetos de edad avanzada, los niveles circulantes en plasma fueron superiores y la eliminación más lenta que en el grupo de jóvenes, tanto para el fármaco inalterado como para su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia entre los dos grupos cuando el aclaramiento renal se correlacionó con el aclaramiento de creatinina. De estos resultados se concluyó que cualquier efecto sobre el tratamiento de la claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad per se.

## Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

### Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de claritromicina es no lineal debido a una saturación del metabolismo hepático a dosis altas.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en estudios no clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la máxima exposición humana e indica poca relevancia para el uso y desarrollo clínico.

Sólo en perros se observó, a dosis prácticamente terapéuticas, inyección conjuntival y lagrimeo. A dosis masivas de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidad en la córnea y/o edema. Los animales jóvenes mostraron perfiles de toxicidad similares a los de los animales adultos, aunque hay indicios de nefrotoxicidad aumentada en ratas recién nacidas.

Claritromicina no mostró potencial genotóxico ni *in vivo* ni *in vitro*.

En estudios de toxicidad reproductiva se observó que la administración de dosis 2 veces superiores a la dosis clínica de claritromicina en conejos (por vía intravenosa) y 10 veces superiores a la dosis clínica en monos (por vía oral), causó un aumento en la incidencia de abortos espontáneos. Estas dosis están relacionadas con la toxicidad materna.

En general, no se ha visto embriotoxicidad ni teratogenicidad en estudios con ratas, pero en dos estudios se observaron malformaciones cardiovasculares en ratas administradas con dosis de 150 mg/kg/día.

En ratones se ha observado la aparición de fisura palatina con una incidencia variable (3-30%), a dosis 70 veces superiores a la dosis clínica.

Claritromicina se excreta en la leche materna.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

.

### 6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, alginato de sodio, alginato sódico cálcico, lactosa monohidrato, povidona K30, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa), macrogol 400, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), ácido sórbico, amarillo quinoleina (E104).

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

El periodo de validez es de 3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blister de policloruro de vinilo (PVC)/aluminio con 7, 14 y 20 comprimidos.

Envase clínico con 500 comprimidos

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

63380

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

Fecha de la primera autorización: 06/10/2000

Fecha de la última renovación: 30/09/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2024