

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Sandoz 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Claritromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Claritromicina Sandoz 250 mg comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de claritromicina.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,13 mmol (3,06 mg) de sodio.

Claritromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,13 mmol (3,06 mg) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Claritromicina Sandoz 250 mg comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo oscuro, con forma de cápsula (15,6 x 7,9 mm).

Claritromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo claro, con forma ovalada (18,8 x 8,8 mm).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicado, en adultos y adolescentes de 12 y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando están causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1).

- faringitis bacteriana,
- sinusitis bacteriana aguda,
- exacerbación aguda de la bronquitis crónica bacteriana,,
- neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderada,
- infecciones de la piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.

Claritromicina Sandoz 250 mg/500mg comprimidos recubiertos con película se utiliza también en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano y un medicamento para la curación de úlceras, para 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 dosis de claritromicina depende del tipo y gravedad de la infección y tiene que ser definida caso por caso, por el médico.

#### *Adultos y adolescentes (12 años y mayores):*

- Dosis habitual: la dosis normal es 250 mg, 2 veces al día.
- Dosis elevadas (infecciones graves): la dosis se puede incrementar a 500 mg 2 veces al día en infecciones graves.

#### *Niños hasta 12 años de edad:*

Los comprimidos de claritromicina no son adecuados para niños menores de 12 años de edad o cuyo peso corporal sea inferior a 30 kg. Para estos pacientes están disponibles otras formas farmacéuticas (p. ej., suspensión). Los ensayos clínicos se han realizado usando claritromicina en suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad.

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

#### *Edad avanzada:*

Igual que en adultos.

#### *Erradicación del *Helicobacter pylori* en adultos:*

En pacientes con úlcera gastroduodenal debida a una infección por *H. pylori*, se administran dosis de 500 mg de claritromicina dos veces al día durante el tratamiento de erradicación en combinación con amoxicilina 1.000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg dos veces al día.

#### *Dosificación en pacientes con alteración renal:*

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina se debe reducir a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. La duración del tratamiento en estos pacientes no debe superar los 14 días.

#### *Pacientes con alteración hepática:*

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

#### *Duración de tratamiento:*

La duración del tratamiento con claritromicina depende de las condiciones clínicas del paciente. La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico.

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

### Forma de administración

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro antibiótico macrólido o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes principios activos está contraindicada: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina. Dicha asociación podría aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.4 y 4.5).

La administración concomitante con ticagrelor, ivabradina o ranolazina está contraindicada.

La administración concomitante de claritromicina con alcaloides del cornezuelo del centeno (p. ej., ergotamina y dihidroergotamina) está contraindicada, por su efecto de ergotoxidad (ver sección 4.5).

Claritromicina no se debe administrar en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentado) o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo “torsade de pointes” (ver secciones 4.4 y 4.5).

Claritromicina no se debe usar concomitantemente con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por la CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiolisis (ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada (ver sección 4.5).

Claritromicina no se debe administrar en pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

Claritromicina no se debe administrar en pacientes que presentan fallo hepático grave en combinación con fallo renal.

Al igual que con otros inhibidores fuertes del CYP3A4, claritromicina no se debe utilizar en pacientes que toman colchicina.

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

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

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 (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se metaboliza principalmente por el hígado. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Se debe tener precaución cuando se administra claritromicina en pacientes con fallo de la función renal de moderado a grave.

Se han notificado casos de disfunción hepática con claritromicina, que incluye aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y suele ser reversible. Se han notificado casos de insuficiencia hepática mortal (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan el tratamiento y que contacten con su médico si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, oscurecimiento de la orina, prurito o sensibilidad en el abdomen.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos de amplio espectro, incluyendo macrólidos, en un rango de gravedad de media a mortal. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido descrita con el uso de todos los agentes antibacterianos de amplio espectro incluyendo claritromicina, y se puede clasificar su gravedad de diarrea media a colitis con desenlace mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, que puede conllevar a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Se debe considerar DACD en todos los pacientes que presentan diarrea después de la toma del antibiótico. Se debe realizar un historial médico detallado desde la aparición de DACD hasta dos meses después de la administración del agente antibacteriano. Por tanto, la suspensión del tratamiento con claritromicina se debe considerar independientemente de las indicaciones. Los controles microbianos se deben llevar a cabo e iniciar un tratamiento adecuado. Los medicamentos que inhiban la peristalsis se deben evitar.

Se han notificado informes post-comercialización de toxicidad por colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de estos pacientes se han notificado muertes (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 intravenoso o bucal (oromucoso) (ver sección 4.5). Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina con medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos. La monitorización de las funciones vestibulares y auditivas se debe realizar durante y después del tratamiento.

##### Acontecimientos cardiovasculares

En el tratamiento con macrólidos incluyendo claritromicina, se han visto repolarización cardiaca prolongada e intervalo QT, dando lugar a un riesgo de desarrollar arritmia cardiaca y torsade de pointes (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), claritromicina se debe utilizar con precaución en los siguientes pacientes:

- pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- pacientes con alteraciones electrolíticas. Claritromicina no se debe administrar a pacientes con

- hipopotasemia (ver sección 4.3),
- pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5),
- la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina está contraindicada (ver sección 4.3),
- no se debe administrar claritromicina en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada o antecedentes 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: En vista de la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos, es importante que el test de sensibilidad se lleve a cabo cuando se prescribe claritromicina en la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía adquirida en el hospital, claritromicina se debe usar en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de intensidad media a moderada: Estas infecciones están habitualmente causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, ambos son resistentes a macrólidos. Por lo tanto, es importante que se lleven a cabo pruebas de sensibilidad. En casos donde antibióticos beta-lactámicos no se pueden usar (p.ej.; alergia), otros antibióticos, como clindamicina, puede ser el medicamento de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos solo juegan un papel en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, como los causados por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* y erisipelas y en situaciones donde el tratamiento con penicilinas no pueda ser empleado.

En caso de que apareciesen reacciones graves de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) (p.ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)) el tratamiento con claritromicina se debe suspender inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento apropiado inmediatamente.

Se debe administrar claritromicina con precaución cuando se administra concomitantemente con medicamentos que inducen 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. En raras ocasiones se ha informado de casos de rabdomiólisis en pacientes que toman claritromicina y estatinas. Los pacientes deben ser monitorizados en caso de signos y síntomas de miopatía. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no es dependiente del metabolismo de CYP3A (p.ej., fluvastatina) (ver sección 4.5).

Antidiabéticos orales/insulina: el uso concomitante de claritromicina y antidiabéticos orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede provocar hipoglucemia importante. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales: existe riesgo de hemorragia grave y aumento significativo del Ratio Internacional Normalizado (INR) y del tiempo de protrombina cuando claritromicina es coadministrada con warfarina (ver sección 4.5). Se debe actuar con precaución en la administración

concomitante de claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.5). Los tiempos de INR y protrombina se deben monitorizar con frecuencia mientras los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* con claritromicina puede provocar organismos resistentes al medicamento.

El uso prolongado, como ocurre con otros antibióticos, puede provocar la colonización de un mayor número de bacterias y hongos no susceptibles. Si se produce sobreinfección, se debe administrar el tratamiento apropiado.

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

#### Claritromicina Sandoz 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 al potencial de producir interacciones farmacológicas graves:**

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

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

Se ha notificado alteraciones del metabolismo de terfenadina por macrólidos resultando en un incremento de los niveles de terfenadina, lo que ha sido ocasionalmente asociado con arritmias cardíacas como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.3). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT, lo cual no conduce a ningún efecto detectable. Se han detectado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

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

#### Ergotamina/dihidroergotamina

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

#### Midazolam oral



Cuando se coadministró midazolam con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicada (ver sección 4.3).

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

La administración concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por CYP3A4 y la administración concomitante con claritromicina incrementa su concentración plasmática, aumentando el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis en pacientes que toman estas estatinas de forma concomitante con claritromicina. Si no se puede evitar el tratamiento con claritromicina, se debe suspender el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución al prescribir claritromicina con estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no es dependiente del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

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

#### **Efectos de otros medicamentos y claritromicina**

Los medicamentos inductores del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina llevando a una reducción de la eficacia. Además, puede requerirse la monitorización de los niveles en plasma de inductores de CYP3A4 ya que se pueden incrementar al final debido a la inhibición de CYP3A4 por claritromicina (ver también la información relevante del medicamento por los inductores de CYP3A4). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina resulta en un incremento y disminución, respectivamente, en niveles séricos, seguido de un incremento del riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que las siguientes sustancias activas pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de claritromicina; pueden requerir un ajuste de dosis de claritromicina o tratamientos alternativos.

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

Los inductores fuertes del metabolismo de citocromo P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y, de este modo, bajar los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras se incrementa la 14-hidroxi-claritromicina, un metabolito que también es metabólicamente activo. Mientras la actividad microbiana de 14-hidroxi-claritromicina es diferente para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado se puede ver perjudicado durante la administración concomitante de claritromicina y enzimas inductores.

#### Etravirina

La exposición de claritromicina se redujo con etravirina; Sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina, se incrementaron. Debido a que la 14-OH-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo de Mycobacterium avium (MAC), la actividad global contra este patógeno puede ser alterada; Por lo tanto las alternativas a la claritromicina deben ser consideradas para el tratamiento de MAC.

#### Fluconazol

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

### Ritonavir

Ritonavir (200 mg tres veces al día) ha demostrado inhibir el metabolismo de claritromicina (500 mg dos veces al día), con un incremento en la  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  y AUC de 31, 182 y 77% respectivamente cuando se administra concomitantemente con ritonavir. La formación del metabolito activo 14-hidroxi se inhibió casi por completo. Probablemente, no es necesaria una reducción general de la dosis en pacientes con función renal normal. Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min, la dosis de claritromicina debería reducirse en un 50%, y si el aclaramiento es <30 ml/min la dosis máxima diaria debería reducirse en un 75%. La dosis diaria de claritromicina no debe exceder 1 g.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con la función renal reducida cuando ritonavir se usa como potenciador con otros inhibidores de la VIH proteasa incluyendo atazanavir y saquinavir (ver sección abajo, interacción bidireccional).

## **Efecto de claritromicina en otros medicamentos**

### Interacciones basadas en CYP3A

La coadministración de claritromicina, conocido inhibidor de CYP3A, y sustancia principalmente metabolizada por CYP3A se puede asociar con elevaciones de la concentración que pueden incrementar o prolongar tanto efectos terapéuticos como reacciones adversas del medicamento concomitante. El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que reciben los sustratos de CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsades de pointes” (ver secciones 4.3 y 4.4). El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo de centeno, midazolam 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).

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos conocidos como sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) y/o si el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima.

Se pueden considerar ajustes de dosis y cuando sea posible, las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A se deben controlar de cerca en pacientes que reciben al mismo tiempo claritromicina. Los fármacos o clases de fármacos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es completa) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina. Medicamentos que interactúan por mecanismos similares entre otras isozimas dentro del sistema citocromo P450 incluido fenitoína, teofilina y valproato.

### 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.



### Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

El anticoagulante oral de acción directa 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. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.4).

### Antiarrítmicos

Se han descrito casos de torsade de pointes en pacientes en los que claritromicina ha sido coadministrada con quinidina o disopiramida.

Se deben monitorizar los electrocardiogramas de la prolongación del intervalo QT durante la coadministración de claritromicina con estos medicamentos. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de quinidina o disopiramida durante el tratamiento con claritromicina.

Existen datos post-comercialización disponibles de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

### Antidiabéticos orales/Insulina

Con ciertos antidiabéticos orales como nateglinida, y repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina puede estar involucrada y puede producir hipoglucemia cuando se utilizan concomitantemente. Se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa.

### Omeprazol

Claritromicina (500 mg cada 8 horas) se administró en combinación con omeprazol (40 mg al día) en sujetos adultos sanos. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de omeprazol fue incrementado ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-24}$ , y  $t_{1/2}$  aumentando un 30%, 89% y 34 % respectivamente), por la administración concomitante de claritromicina. Los valores principales de pH gástrico a 24 horas fueron de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando omeprazol se administró con claritromicina.

### Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por CYP3A, y CYP3A se puede inhibir con la administración concomitante con claritromicina. La coadministración de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo debe resultar en un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se debe tener en cuenta la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo, y vardenafilo cuando estos medicamentos son coadministradas con claritromicina.

### Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los ensayos clínicos indican que hubo un modesto pero estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) aumento de la circulación de los niveles teofilina o carbamazepina cuando estos medicamentos fueron administrados concomitantemente con claritromicina. Se debe considerar la reducción de dosis.

### Tolterodina

La vía principal para el metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de población carente de CYP2D6 la ruta identificada para el metabolismo es a través del CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición del CYP3A resulta en un incremento significativo de las concentraciones de tolterodina. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores del CYP3A tales como claritromicina en la población de metabolizadores lentos del CYP2D6.

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

Cuando se administró midazolam concomitantemente con claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa y 7 veces después de la administración oral de midazolam. Se debe evitar la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra midazolam por vía intravenosa junto a claritromicina se debe vigilar estrechamente al paciente y ajustar la dosis en caso necesario. La administración de la sustancia activa midazolam por vía oromucosa, que podría evitar la eliminación presistémica de la sustancia activa, probablemente dé como resultado una interacción similar a la observada después de la administración intravenosa de midazolam en lugar de la administración oral. Las mismas precauciones deben tomarse con otras benzodiazepinas metabolizadas por el sistema CYP3A4, como triazolam y alprazolam. Es poco probable la interacción clínicamente importante de claritromicina con las benzodiazepinas que no son metabolizadas por el CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Existen datos post-comercialización sobre la interacción con otros medicamentos y sobre el sistema nervioso central (SNC) (p.ej., somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente para aumentar los efectos farmacológicos del SNC.

### **Otras interacciones con medicamentos**

#### Aminoglucósidos

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Ver sección 4.4.

#### Colchicina

Colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador de expulsión, glicoproteína-P (Pgp).

Se sabe que claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando claritromicina y colchicina se administran concomitantemente, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a colchicina (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Digoxina

Se piensa que digoxina es un sustrato del transportador de expulsión P-glicoproteína (Pgp). Se conoce que claritromicina inhibe Pgp. Cuando claritromicina y digoxina son administradas concomitantemente, la inhibición de Pgp por claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a digoxina. Se han descrito elevadas concentraciones séricas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina y digoxina concomitantemente, en estudios post-comercialización. Algunos pacientes han mostrado síntomas clínicos consistentes en toxicidad por digoxina, incluyendo potenciales arritmias con desenlace mortal. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes están recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

#### Zidovudina

La administración simultánea de comprimidos de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados por el VIH puede disminuir las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Ya que claritromicina parece interferir con la absorción simultánea de zidovudina oral, esta interacción puede ser en gran parte evitada intercalando las dosis de claritromicina y zidovudina permitiendo que haya un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes VIH pediátricos que toman claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxinosina. Esta interacción es muy poco probable cuando claritromicina es administrada por vía intravenosa.

#### Fenitoína y Valproato

Existen notificaciones espontáneas o publicadas de interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina y medicamentos que no se piensa que sean metabolizados por el CYP3A, (p.ej.; fenitoína y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos

medicamentos cuando se administran con claritromicina. Se han notificado aumento en las concentraciones.

### **Interacciones farmacocinéticas bidireccionales**

#### Atazanavir

Claritromicina y atazanavir son sustratos e inhibidores del CYP3A y hay evidencias de interacción bidireccional entre ellos. La co-administración de claritromicina (500 mg 2 veces al día) con atazanavir/(400 mg 1 vez al día) aumentó 2 veces la exposición a claritromicina, redujo en un 70% la exposición a 14-hidroxi-claritromicina y aumentó en un 28% el AUC de atazanavir. Dado que claritromicina tiene una gran ventana terapéutica, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes con función renal normal. En pacientes con función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min), la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50%. En pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en un 75% utilizando una formulación adecuada de claritromicina. No se deben administrar dosis de claritromicina superiores a 1000 mg/día concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

#### Bloqueantes de canales de calcio

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

#### Itraconazol

Claritromicina e itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, lo que lleva a una interacción bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que tomen itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser controlados para evaluar los signos y síntomas del efecto farmacológico incrementado o prolongado.

#### Saquinavir

Claritromicina y saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A y hay evidencias de interacción bidireccional entre ellos. La administración concomitante a 12 voluntarios sanos de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda 1200 mg 3 veces al día) resultó en un aumento los valores en estado estacionario del área bajo la curva (AUC) y de la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de saquinavir en un 177 % y 187% respecto a las encontradas para saquinavir solo. Los valores de AUC y  $C_{max}$  fueron aproximadamente un 40% superiores que los encontrados para claritromicina sola. No se requiere ajuste de dosis cuando ambos fármacos se administran concomitantemente durante un periodo limitado de tiempo y en las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados utilizando las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados usando la presentación en cápsulas duras de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir no potenciado pueden no ser representativos de los efectos observados con el tratamiento con saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra conjuntamente con ritonavir se deben tener en cuenta los efectos potenciales de ritonavir en claritromicina (ver efectos de otros medicamentos en claritromicina previamente dentro de esta sección).

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

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina durante el embarazo. 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. En algunos estudios

observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios.

Por consiguiente, no se aconseja el uso durante el embarazo sin una evaluación minuciosa de los beneficios frente a los riesgos.

#### Lactancia

La seguridad del uso de claritromicina durante la lactancia no se ha establecido. Claritromicina se excreta en la leche humana materna en pequeñas cantidades. Se estima que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibe alrededor de un 1,7% de la dosis de claritromicina ajustada al peso de la madre.

#### Fertilidad

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

#### Embarazo

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

Los datos de estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo en humanos es desconocido. Claritromicina puede ser utilizada durante el embarazo solo después de haber evaluado cuidadosamente el balance beneficio/riesgo.

#### Lactancia

Claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. Por lo tanto, puede producirse diarrea e infección fungica de las membranas mucosas en el lactante, por lo que podría tener que discontinuarse la lactancia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe valorar el beneficio del tratamiento para la madre frente al potencial riesgo para el niño.

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

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

La alteración visual y la visión borrosa pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes ocurridas durante el tratamiento con claritromicina tanto para adultos como para niños son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del sabor. Estas reacciones adversas son habitualmente leves y consecuentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos (ver apartado b de la sección 4.8).

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

#### b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en experiencia postcomercialización con 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 posiblemente relacionadas con claritromicina, se clasifican por órganos o sistemas y frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando se puede evaluar la gravedad.

| Clasificación de órganos del sistema                   | Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) | Frecuentes ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ) | Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )   | Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)   |
|--|--------------------------------|---|---|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |                                |   | Celulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infección <sup>3</sup> , infección vaginal | Colitis pseudomembranosa, erisipelas   |
| <b>Trastornos de la Sangre y del sistema linfático</b> |                                |   | Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>                    | Agranulocitosis, trombocitopenia   |
| <b>Trastorno del sistema inmunitario<sup>5</sup></b>   |                                |   | Reacción anafilactoide <sup>1</sup> , hipersensibilidad   | Reacción anafiláctica, angioedema  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    |                                |   | Anorexia, disminución del apetito   |  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        |                                | Insomnio                                | Ansiedad, nerviosismo <sup>3</sup>  | Trastorno psicótico, estado confusional, despersonalización, depresión, manía, desorientación, alucinaciones, sueños anormales |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 |                                | Disgeusia, dolor de cabeza              | Pérdida de conocimiento <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , vértigo, somnolencia <sup>6</sup> , temblor    | Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia   |
| <b>Trastornos oculares</b>                             |                                |   |   | Alteración visual, visión borrosa  |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>             |                                |   | Vértigo, trastornos del oído, tinnitus  | Sordera  |

|  |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                  |  |   | Paro cardiaco <sup>1</sup> , fibrilación auricular <sup>1</sup> , prolongación del intervalo QT del electrocardiograma <sup>1</sup> , extrasístoles <sup>1</sup> , palpitaciones                                       | Torsade de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                 |  | Vasodilation <sup>1</sup>                             |  | Hemorragia  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |  |   | Asma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolia pulmonar <sup>1</sup>   |   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                         |  | Diarrea, vomitos, dispepsia, nauseas, dolor abdominal | Esofagitis <sup>1</sup> , reflujo gastroesofágico <sup>2</sup> , gastritis, proctalgia <sup>2</sup> , estomatitis, glositis, distensión abdominal <sup>4</sup> , estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia | Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua y los dientes   |
| <b>Trastornos hepato-biliares</b>                            |  | Funcionamiento anormal del hígado                     | Colestasis, hepatitis <sup>4</sup> , Incremento de alanina-aminotransferasa, incremento de aspartato-aminotransferasa, incremento de gamma-glutamyltransferasa <sup>4</sup>  | Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>         |  | Ecceema, hiperhidrosis                                | Dermatitis bullosa <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, erupción maculopapular <sup>3</sup>   | Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)), síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>5</sup> , erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné |
| <b>Trastornos del tejido subcutáneo y musculoesquelético</b> |  |   | Espasmos musculares <sup>3</sup> , rigidez musculoesquelética <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>  | Rabdomiolisis <sup>2,6</sup> , miopatía   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                        |  |   | Incremento de creatinina en sangre <sup>1</sup> , incremento de urea en sangre <sup>1</sup>  | Insuficiencia renal, nefritis intersticial  |



|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| <b>Trastornos generales y en el lugar de administración</b> | Flebitis <sup>1</sup> en el lugar de inyección | Dolor en el lugar de inyección <sup>1</sup> , inflamación en el lugar de inyección <sup>1</sup> | Malestar <sup>4</sup> , pirexia <sup>3</sup> , astenia, dolor de pecho <sup>4</sup> , escalofríos <sup>4</sup> , fatiga <sup>4</sup>                       |  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                        |  |   | Relación albúmina-globulina anormal <sup>1</sup> , incremento de la fosfatasa alcalina <sup>4</sup> , incremento de la lactato deshidrogenasa <sup>4</sup> | Incremento del cociente internacional normalizado, aumento del tiempo de protrombina, coloración anormal de la orina |

<sup>1</sup> RAMs notificadas solo para el polvo para solución inyectable

<sup>2</sup> RAMs notificadas solo para los comprimidos de liberación prolongada

<sup>3</sup> RAMs notificadas solo para el granulado para suspensión oral

<sup>4</sup> RAMs notificadas solo para los comprimidos de liberación inmediata

<sup>5,6</sup> Ver sección *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

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

### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Flebitis, dolor, punción e inflamación en el lugar de la inyección son específicas de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos informes sobre rabdomiólisis, claritromicina fue coadministrada con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han hecho estudios post-comercialización de la interacción entre fármacos y los efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej., somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda la monitorización de los pacientes con efectos sobre el sistema nervioso central incrementados.

Se han notificado casos raros de residuos de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales ocurrieron en pacientes con problemas gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales y con un tiempo de tránsito gastrointestinal reducido. En varios informes, los residuos de comprimidos se producían en caso de diarrea. Se recomienda a los pacientes que presentan residuos de los comprimidos en las heces y no ven mejorada sus situación cambiar la forma farmacéutica de claritromicina (por ejemplo, suspensión) o tomar otro antibiótico.

Poblaciones especiales: Reacciones adversas en pacientes inmunocomprometidos (ver sección e).

### d. Población pediátrica

Los ensayos clínicos se han realizado utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños desde 6 meses hasta 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben usar la suspensión pediátrica de claritromicina. No hay datos suficientes para recomendar el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años.

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas que aparecen en niños suelen ser las mismas que nos esperamos en adultos.

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

##### *Pacientes inmunocomprometidos*

En pacientes con infección por VIH y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más elevadas de claritromicina en periodos largos de tiempo para tratar infecciones microbacterianas, es a menudo complicado distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes del VIH o enfermedades en curso.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente para pacientes tratados con las dosis diarias totales de 1000 mg y 2000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, dolor abdominal, diarrea, sarpullido, flatulencia, jaqueca, estreñimiento, alteraciones de la audición, y elevaciones de glutamato oxalacetato transaminasa en suero (GOTS) y glutamato piruvato transaminasa en suero (GPTS).

Las reacciones adicionales de baja frecuencia incluyen disnea, insomnio y sequedad de boca.

La incidencia fue comparable en pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero fue generalmente sobre 3 a 4 veces más frecuente para aquellos pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4000 mg de claritromicina.

En pacientes inmunocomprometidos, la valoración de los resultados obtenidos en laboratorio fue hecha analizando aquellos valores fuera de los niveles anormales graves (es decir, los extremos superiores e inferiores) para las pruebas específicas. En base a este criterio, sobre el 2% y 3% de estos pacientes que recibieron 1000 mg o 2000 mg de claritromicina al día tuvieron niveles anormalmente elevados de GOTS y GPTS, y un recuento anormalmente bajo de células blancas y plaquetas. Un porcentaje bajo de pacientes en estos dos grupos de dosis también presentó elevados niveles de urea nitrogenada en sangre. Apenas se notificaron incidencias altas de valores anormales para pacientes que recibieron 4000 mg diarios para todos los parámetros excepto para células blancas.

##### 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 la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede esperarse que produzca síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipotasemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan la sobredosis se deben tratar con la eliminación del medicamento no absorbido y medidas de apoyo. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que se vean sensiblemente afectados los niveles séricos de claritromicina por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con claritromicina y se deben adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Propiedades generales

Grupo farmacoterapéutico:, Antibacterianos de uso sistémico, macrólidos. Código ATC: J01FA09

#### Mecanismo de acción

Claritromicina es un derivado semisintético de la eritromicina, que ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias sensibles, suprimiendo la síntesis de proteínas. Es muy potente frente a una amplia variedad de organismos aerobios y anaerobios gram-positivos y gram-negativos. Las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de claritromicina son generalmente dos veces menores que las CMI de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxiado de claritromicina, también tiene actividad antimicrobiana. Las CMI de este metabolito son iguales o dos veces mayores que las CMI del compuesto original, excepto para *H. influenzae*, en cuyo caso el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto original.

#### Relación PK/PD:

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

#### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la alteración del lugar diana del antibiótico o se basan en la modificación y/o bomba de expulsión activa del antibiótico.

El desarrollo de resistencias puede ser mediado vía cromosomas o plásmidos, ser inducido para existir constitutivamente. Las bacterias resistentes a los macrólidos generan enzimas que producen la metilación de la adenina residual en el ARN ribosómico y consecuentemente la inhibición de la unión del antibiótico con el ribosoma. Los organismos resistentes a los macrólidos tienen generalmente resistencia cruzada a las lincosamidas y a estreptogramina B, basada en la metilación del lugar de unión ribosómico. Claritromicina se halla también entre los inductores fuertes de esta enzima. Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática mediante la inhibición de la peptidiltransferasa de los ribosomas.

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

Los *Staphylococcus* meticilin-resistentes y los *Staphylococcus* oxacilín-resistentes y los *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes son resistentes a todos los antibióticos beta-lactámicos actuales disponibles y a macrólidos como claritromicina.

#### Puntos de corte

El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) ha establecido los siguientes puntos de corte para claritromicina, separando los organismos sensibles de los resistentes (EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2).

| Patógenos                 | Especies relacionadas con puntos de corte para claritromicina <sup>B,C</sup> |                      |
|---------------------------|--|----------------------|
|                           | Sensibles ≤ (mg/L)   | Resistentes > (mg/L) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | -  | -                    |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | -  | -                    |

|  |      |     |
|--|------|-----|
| <i>Acinetobacter</i> spp.  | -    | -   |
| <i>Staphylococcus</i> spp.   | 1    | 2   |
| <i>Enterococcus</i> spp.   | -    | -   |
| <i>Streptococcus</i> grupos A,B,C,G                                      | 0,25 | 0,5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>                             | 0,25 | 0,5 |
| Otros <i>streptococci</i>  | IE   | IE  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | 1    | 32  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>   | 0,25 | 0,5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>   | -    | -   |
| <i>Neisseria meningitidis</i>  | -    | -   |
| Anaerobios Gram-positivos<br>(excepto <i>Clostridium difficile</i> )     | -    | -   |
| Anaerobios Gram-negativos  | -    | -   |
| Puntos de corte no relacionados<br>con especies específicas <sup>A</sup> | IE   | IE  |

- A. Los puntos de corte no relacionados con una especie específica se determinan principalmente a partir de la información PK/PD y en independientes de las distribuciones de CMI de las especies en cuestión. Se utilizan solo para especies no mencionadas en la tabla o en notas a pie de página. Sin embargo, los datos farmacodinámicos para el cálculo de puntos de corte de macrólidos, lincosaminas y estreptograminas no relacionados con especies, no son robustos, por tanto, IE.
- B. Eritromicina se puede utilizar para determinar la sensibilidad de las bacterias citadas al resto de macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina).
- C. Claritromicina se utiliza para la erradicación de *H. pylori* (CMI  $\leq 0,25$  mg/L para colonias aisladas salvajes).
- D. La correlación entre las CMI de los macrólidos para *H. influenzae* y el resultado clínico es débil. Por lo tanto, los puntos de corte para los macrólidos y los antibióticos relacionados permitieron clasificar las colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia. “IE” indica que hay evidencias insuficientes de las especies en cuestión y es una buena diana para la terapia con la droga.

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

### Sensibilidad

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

### **Especies frecuentemente sensibles**

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Streptococcus* Grupo F

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

- *Bordetella pertussis*
- *Legionella* spp.
- *Moraxella catarrhalis*
- *Pasteurella multocida*

Anaerobios

- *Clostridium* spp. otro como *C. Difficile*

Otros microorganismos

- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Clamydophilpsitacci*
- *Mycoplasma pneumonia*
- *Mycobacterium* spp.

### **Especies para las que la adquisición de resistencia pueda suponer un problema**

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

- *Enterococcus* spp<sup>+</sup>
- *Staphylococcus aureus* ( metilín-susceptibles y metilín-resistentes<sup>+</sup>)
- *Staphylococcus epidermidis*<sup>+</sup>
- *Streptococcus* Group A \*,B, C,G
- *Streptococcus viridans*
- *Streptococcus pneumonia* \*<sup>+</sup>

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae* §
- *Helicobacter pylori*

Anaerobios

- *Bacteroides* spp.
- *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp.

### **Organismos intrínsecamente resistentes**

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

- *Acinetobacter*
- *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Anaerobios

- *Fusobacterium* spp.

Otros microorganismos

- *Mycobacterium tuberculosis*

# ≥ 10% Resistencia en al menos un país de la Unión Europea

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

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

§ Puntos de corte para los macrólidos y antibióticos que se establecieron para las colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia.

### **Otra información**

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

La mayor parte de la experiencia clínica disponible a partir de ensayos clínicos controlados aleatorizados indica que claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con otro antibiótico, p. ej., amoxicilina o metronidazol y por ejemplo omeprazol (administrado a dosis aprobadas) durante siete días consigue la erradicación de *H. pylori* en el 80 % de pacientes con úlceras gastroduodenales. Tal y como se esperaba, se observaron tasas de erradicación significativamente menores en pacientes que tenían cultivos de *H. pylori* resistentes a metronidazol. Por lo tanto, se deben tener en cuenta la información local sobre la prevalencia de la resistencia y las directrices terapéuticas locales en la elección de un régimen apropiado de combinación para el tratamiento de la erradicación de *H. pylori*. Además, en pacientes con infección persistente, el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un agente antimicrobiano se debe tener en cuenta para determinar el régimen de un nuevo tratamiento.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

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

Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día el metabolito 14-hidroxilado microbiológicamente activo alcanza picos plasmáticos de 0,6  $\mu$ /ml. El estado estacionario se alcanza a los dos días de administrar la dosis.

### Distribución:

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

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

### Biotransformación y eliminación:

Claritromicina se absorbe rápida y ampliamente en el hígado. El metabolismo sucede en el hígado, con la participación del citocromo P450. Se han descrito tres metabolitos: N-demetil claritromicina, decladinosil claritromicina y 14-hidroxil claritromicina.

La farmacocinética de claritromicina no es lineal debido a la saturación del metabolismo hepático a dosis altas. La semivida de eliminación aumentó de 2-4 horas tras la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día a 5 horas tras la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día. La semivida del metabolito activo 14-hidroxilo oscila entre de 5 a 6 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

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

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



#### *Poblaciones especiales:*

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

#### Absorción

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

Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día el metabolito 14- hidroxilado microbiológicamente activo alcanza picos plasmáticos de 0,6 microgramos/ml. El estado estacionario se alcanza a los dos días de administrar la dosis.

#### Distribución

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

Se ha encontrado claritromicina en la leche de animales en período de lactancia.

En ratones de 3 días de edad y en ratas, los valores de LD<sub>50</sub> fueron aproximadamente la mitad que los de los animales adultos. Los animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similares a los animales maduros aunque se ha comunicado en algunos estudios aumento de la nefrotoxicidad en ratas neonatas. Se han encontrado también ligeras reducciones de los eritrocitos, plaquetas y leucocitos en animales jóvenes.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con claritromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica (E 468)  
Celulosa microcristalina (E 460)  
Povidona  
Estearato de magnesio (E 572)  
Sílice coloidal anhidra (E 551)  
Talco (E 553b)

#### Recubrimiento

Hipromelosa (E 464)  
Propilenglicol (E 1520)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Hidroxipropilcelulosa (E 463)  
Sorbitano monooleato (E 494)  
Amarillo de quinoleína (E 104)  
Vainilla

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio.

#### Tamaños de envase:

Claritromicina Sandoz 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG:  
7, 10, 12, 14 o 21 comprimidos recubiertos con película.

Claritromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:  
7, 10, 14 o 21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

|   |                        |
|---|------------------------|
| Claritromicina Sandoz 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG | <i>Nº Reg.:</i> 75.638 |
| Claritromicina Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG | <i>Nº Reg.:</i> 75.639 |

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

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2012  
Fecha de la última renovación: 24/noviembre/2017

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

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/>