

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina HEC 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, blancos o casi blancos con forma de cápsula, grabados con "S20" en una cara y sin grabar en la otra. El tamaño del comprimido es 19 * 8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada para el tratamiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años de las siguientes infecciones bacterianas, causadas por microorganismos sensibles a la bacteria, en pacientes con hipersensibilidad a los antibióticos beta-lactámicos, o cuando estos antibióticos son inadecuados por otras razones (ver sección 4.4 y 5.1). Se deben tener en cuenta las guías oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos.

- Faringitis estreptocócica
- Sinusitis aguda bacteriana (adecuadamente diagnosticada)
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticada)
- Neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos de leve a moderada gravedad (por ejemplo: impétigo, erisipela, eritrasma).
- Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes adultos, con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*, en combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado y un medicamento para la curación de úlceras (ver sección 4.2). Esta indicación está restringida a los adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

La dosis de Claritromicina HEC depende del tipo y gravedad de la infección y debe ser definida en cada caso por el médico.

Adultos:

- Dosis estándar: La dosis habitual es de 250 mg dos veces al día (mañana y tarde)
- Tratamiento de dosis altas (infecciones graves): la dosis habitual se puede incrementar hasta 500 mg dos veces al día en las infecciones graves.

Adolescentes mayores de 12 años:

Igual que los adultos.

Niños menores de 12 años:

No se debe utilizar Claritromicina HEC en niños menores de 12 años de edad. Para estos pacientes está disponible una forma farmacéutica adecuada (suspensión pediátrica).

Erradicación del Helicobacter pylori en adultos:

Para el tratamiento combinado para la infección por *H. pylori* se deben considerar las recomendaciones habituales para la erradicación de *H. pylori*.

Pacientes de edad avanzada:

Igual que para adultos.

Insuficiencia hepática:

Se debe tener especial precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal:

Habitualmente no se requieren ajustes de la dosis excepto en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 rnl/min.). Si se requiere un ajuste, la dosis diaria total de claritromicina debe reducirse a la mitad, por ejemplo 250 mg una vez al día o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. El tratamiento no debe prolongarse más de 14 días en estos pacientes.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento con claritromicina depende de las condiciones clínicas del paciente y del tipo y la gravedad de la infección. La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico en cada caso.

- La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.
- El tratamiento se debe continuar al menos 2 días después de que desaparezcan los síntomas.
- En infecciones producidas por estreptococo β -hemolítico la duración del tratamiento debe ser al menos de 10 días, para prevenir complicaciones como fiebre reumática y glomerulonefritis.

Forma de administración:

Los comprimidos deben ser ingeridos con suficiente líquido (por ejemplo un vaso de agua). Claritromicina HEC se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y las siguientes sustancias activas (ver sección 4.5):

- Ergotamina, dihidroergotamin
- Astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadin
- Colchicin
- Ticagrelor o ranolazin
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que sean ampliamente metabolizadas por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina).

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con antecedentes de prolongación QT o arritmia ventricular cardiaca, incluido torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipopotasemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes que sufran insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La elección de claritromicina para tratar a un paciente concreto debe tener en cuenta si es apropiado el uso de un antibiótico macrólido, basándose en el adecuado diagnóstico para averiguar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de la resistencia a la claritromicina u otros macrólidos. En áreas con una alta incidencia de resistencia a la eritromicina A, es especialmente importante tomar en consideración la evolución del patrón de susceptibilidad a la claritromicina y otros antibióticos. Al igual que para otros macrólidos, se ha informado de tasas altas de resistencia a la claritromicina del *Streptococcus pneumoniae* en algunos países europeos (ver sección 5.1). Esto se debe tener en cuenta cuando se traten infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*. En la faringitis bacteriana sólo está recomendado el uso de claritromicina en aquellos casos en que el tratamiento inicial con *beta*-lactámicos no es posible.

El médico no debe prescribir Claritromicina a mujeres embarazadas sin valorar cuidadosamente los beneficios frente al riesgo, particularmente durante los tres primeros meses del embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre este antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada.

Se han comunicado casos mortales de insuficiencia hepática (ver sección 4.8). Algunos pacientes pueden padecer una enfermedad hepática pre-existente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento y contactar con su médico si aparecen síntomas y signos de desarrollo de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, oscurecimiento de la orina, prurito o abdomen sensible.

Se ha comunicado colitis pseudomembranosa con la mayoría de los agentes antibacterianos, incluidos los macrólidos, y puede variar en su gravedad de leve a amenazante para la vida. Se ha comunicado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los antibióticos incluida la claritromicina y puede oscilar en su gravedad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Se debe considerar DACD en todo paciente que presente diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una atenta historia médica ya que se ha comunicado la aparición de DACD hasta 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Por tanto, debe considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de su indicación. Se debe realizar un test microbiano e iniciar el tratamiento adecuado. Se deben evitar los medicamentos inhibidores de la peristalsis.

Se ha notificado exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes en tratamiento con claritromicina (ver sección 4.8).

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

La administración conjunta de claritromicina con otras sustancias activas ototóxicas, especialmente con aminoglucósidos, debe realizarse con precaución. Se deben monitorizar las funciones vestibular y auditivas durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación QT, claritromicina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (<50 lpm), o cuando se administre conjuntamente con otros medicamentos asociados con la prolongación QT (ver sección 4.5). Claritromicina no debe ser utilizada en pacientes con prolongación QT congénita o adquirida documentada o con antecedentes de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

Neumonía:

Considerando la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar un test de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En la neumonía adquirida en el hospital, se debe usar claritromicina en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de leves a moderadas:

Habitualmente estas infecciones están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, pudiendo ambos mostrar resistencia a los macrólidos. Por ello, es importante realizar un test de sensibilidad. En los casos en que no se puedan utilizar los antibióticos *beta*-lactámicos (por ejemplo: alergias), otros antibióticos como clindamicina, pueden ser los medicamentos de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos tienen un papel sólo en algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acné vulgaris, y erisipelas y en situaciones en las que no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En los casos graves de reacciones agudas de hipersensibilidad, tales como anafilaxis, DRESS, púrpura de Henoch-Schönleins, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con claritromicina y se debe iniciar urgentemente el tratamiento apropiado.

Medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4:

Claritromicina se debe usar con precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4 (ver sección 4.5).

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas):

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución al prescribir claritromicina con otras estatinas. Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Se deben monitorizar los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatías. En las situaciones en las que no se pueda evitar el uso simultáneo de claritromicina y estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatina. Se debe considerar la utilización de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo fluvastatina) (ver sección 4.5).

Agentes hipoglucémicos orales/Insulina:

La utilización concomitante de claritromicina y agentes hipoglucémicos orales (sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a hipoglucemia significativa. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales:

Hay un riesgo de hemorragia grave y de elevación significativa del Cociente Normalizado Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando se administra claritromicina simultáneamente con warfarina (ver sección 4.5). Se deben monitorizar con frecuencia los tiempos de INR y de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales, simultáneamente.

El uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para el tratamiento de la infección por *H. pylori* puede seleccionar organismos resistentes a la sustancia activa.

Como ocurre con otros antibióticos, el tratamiento a largo plazo puede dar lugar a colonización con un incremento del número de bacterias y hongos no sensibles. Si se produce sobreinfección se debe instituir el tratamiento adecuado.

Se debe también poner atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros medicamentos conteniendo macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La utilización de las siguientes sustancias activas está estrictamente contraindicada debido a la posibilidad de interacciones graves (ver sección 4.3):

- **Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina.** Se han descrito aumentos de los niveles de cisaprida en pacientes que recibieron concomitantemente claritromicina y cisaprida. Esto puede dar lugar a prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes tratados conjuntamente con claritromicina y pimozida. Se ha comunicado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina dando lugar a un incremento de los niveles de ésta que

ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas, tales como la prolongación QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. En un estudio con 14 voluntarios sanos, la administración conjunta de claritromicina y terfenadina dio como resultado un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos del metabolito ácido de la terfenadina y una prolongación del intervalo QT que no condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Efectos similares se han observado con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

- **Ergotamina, dihidroergotamina.** Los informes post-comercialización indican que la administración conjunta de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad ergótica aguda caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada (ver sección 4.3).
- **Colchicina,** dado que es un sustrato tanto del CYP3A como del transportador expulsor, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la Pgp. Si se administra junto a claritromicina, se puede incrementar la exposición a colchicina con un aumento de sus efectos adversos con resultados potencialmente fatales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, que también utilicen un inhibidor de la glicoproteína-P o un potente inhibidor CYP3A.
- **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).** El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que las estatinas son ampliamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa su concentración plasmática, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluida rhabdomiólisis. Se han notificado informes de rhabdomiólisis en pacientes que tomaban claritromicina concomitantemente con estatinas. Si no puede evitarse el tratamiento con claritromicina, se debe suspender el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el transcurso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En las situaciones en las que no se pueda evitar el uso conjunto de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatina. Se debe considerar el uso de una estatina que no sea dependiente del metabolismo CYP3A, (por ejemplo fluvastatina). Se deben monitorizar los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o la hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede dar lugar a niveles sub-terapéuticos de claritromicina que conduzcan a una reducción de la eficacia. Además, puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor CYP3A, que podrían incrementarse debido a la inhibición del CYP3A por la claritromicina (ver también la correspondiente información del producto para la administración del inhibidor CYP3A4). La administración conjunta de rifabutina y claritromicina da lugar a un incremento de rifabutina, y a una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un incremento del riesgo de uveítis.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina:

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

Etravirina:

La exposición a claritromicina se ve reducida por etravirina; sin embargo, aumentan las concentraciones del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina. Dado que 14-hidroxiclaritromicina posee una actividad reducida frente al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad global frente a este patógeno puede verse alterada; por tanto se deben sopesar alternativas al uso de la claritromicina en 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 dio lugar a 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 el estado de equilibrio del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Anticoagulantes orales:

La administración simultánea de claritromicina y warfarina puede incrementar su efecto anticoagulante. Se han comunicado incrementos en la actividad anticoagulante oral en pacientes que recibieron agentes antibacterianos, incluidos los macrólidos. El riesgo puede variar por la existencia de una infección subyacente, la edad y la situación general del paciente por lo que la contribución de los macrólidos al incremento del INR (internacional normalised ratio, cociente internacional normalizado) es difícil de evaluar. Se recomienda que se monitorice con frecuencia el INR durante y poco después de la administración conjunta de macrólidos y agentes anticoagulantes orales.

Ritonavir:

Un estudio farmacogenético demostró que la administración conjunta de 200 mg de ritonavir cada 8 horas y 500 mg de claritromicina cada 12 horas produjo una importante inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{max} de claritromicina se incrementó un 31%, la C_{min} aumentó un 182% y el AUC se incrementó en un 77% con la administración concomitante del ritonavir. Se observó una completa inhibición de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal se deberían considerar los siguientes ajustes de la dosis: pacientes con CLCR de 30 a 60 ml/min., la dosis de claritromicina debe reducirse un 50%. En pacientes con CLCR <30 ml/min., la dosis de claritromicina se debe reducir un 75%. Dosis de claritromicina superiores a 1 gm/día no deben ser administradas de forma conjunta con ritonavir.

Se deben considerar ajustes similares en las dosis en pacientes con función renal reducida cuando ritonavir se utiliza como potenciador farmacocinético con otros VIH inhibidores de la proteasa incluidos atazanavir y saquinavir (ver siguiente sección, interacciones bi-direccionales del medicamento).

Efectos de la Claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A:

La administración conjunta de claritromicina, conocido inhibidor CYP3A, y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A puede estar asociada a elevaciones de las concentraciones de las sustancias activas que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los acontecimientos adversos del medicamento concomitante. Claritromicina se debe administrar con precaución a los pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos que sean sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ej. carbamazepina) y/o el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima.

Se deben considerar ajustes de la dosis, y cuando sea posible, monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén recibiendo claritromicina.

Se sabe o se sospecha que las siguientes sustancias activas o tipos de medicamentos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides ergotamínicos, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol,

anticoagulantes orales (por ejemplo: warfarina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina. Las sustancias activas que interactúan por mecanismos similares mediante otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoina, teofilina y valproato.

Agentes hipoglucémicos orales/insulina:

El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucémicos orales, y/o insulina puede causar hipoglucemia significativa. Con algunas sustancias activas hipoglucémicas tales como nateglinida, repaglinida, pioglitazona, y rosiglitazona, la claritromicina puede estar implicada en la inhibición de la enzima CYP3A, y causar hipoglucemia. Es recomendable monitorizar cuidadosamente el nivel de glucosa.

Antiarrítmicos:

Se han notificado informes post-comercialización de “torsades de pointes” con la administración conjunta de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben monitorizar los electrocardiogramas en cuanto a la posible prolongación QTc durante la administración conjunta de estas sustancias activas. Se deben monitorizar los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

Omeprazol:

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) conjuntamente con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (C_{max}, AUC₀₋₂₄ y t_{1/2} aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio de 24 h del pH gástrico fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo:

Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, y esta isoenzima puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de la fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina:

Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un modesto pero estadísticamente significativo (p 0,05) aumento de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando alguno de estos dos medicamentos se administró conjuntamente 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 a través de la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores y con riesgo potencial de sobredosis. 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 (alprazolam, midazolam, triazolam):

Cuando midazolam se administró conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. Se debe evitar la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han comunicado informes de interacciones medicamentosas post-comercialización y efectos en el sistema nervioso central (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente respecto al aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones:

Digoxina:

Se piensa que la digoxina es un sustrato del transportador expulsor, 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 la vigilancia post-comercialización se han comunicado también concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos coherentes con toxicidad de la digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina:

La administración oral conjunta de comprimidos de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados por VIH puede producir una disminución de las concentraciones en el estado de equilibrio de zidovudina. Dado que claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina administrada por vía oral de forma simultánea, esta interacción puede evitarse en gran medida mediante el espaciado de las dosis de claritromicina y zidovudina dejando intervalos de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por VIH tratados con claritromicina suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción es improbable cuando claritromicina se administra mediante perfusión intravenosa.

Fenitoína y Valproato:

Ha habido notificaciones espontáneas o publicadas de interacciones de los inhibidores CYP3A, incluida claritromicina, con sustancias activas que no se creía que fueran metabolizadas por CYP3A, (por ejemplo: fenitoína y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estas sustancias activas cuando se administren conjuntamente con claritromicina. Se han notificado incrementos de los niveles séricos.

Interacciones bidireccionales:

Atazanavir:

Tanto atazanavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existen evidencias 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-OH-claritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Dada la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la 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 debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse un 75% empleando una formulación apropiada de claritromicina. Dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueantes de los canales del calcio:

Se aconseja precaución en la administración conjunta de claritromicina y bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo: verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina y de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar debido a su interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes a los que se administró conjuntamente claritromicina y verapamilo.

Itraconazol:

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, lo que conlleva 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 saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existen pruebas 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 dio lugar a valores de AUC y C_{max} en el estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% superiores a los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{max} de claritromicina fueron aproximadamente un 40% superiores a 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/formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacciones medicamentosas utilizando la formulación en cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Los resultados obtenidos en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo, pueden no ser representativos de los efectos observados con el tratamiento saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, se deben tener en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

Verapamilo:

Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes a los que se administró conjuntamente claritromicina y verapamilo.

La claritromicina no ha demostrado ninguna interacción con los anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos sobre el uso de claritromicina durante el primer trimestre de embarazo, en más de 200 embarazos, no han mostrado pruebas evidentes de efectos teratogénicos, o de efectos adversos en la salud de los neonatos. Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas a claritromicina en su primer trimestre de gestación indican un posible incremento del riesgo de aborto. Hasta el momento no existen otros datos epidemiológicos relevantes.

Los datos procedentes de estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo en humanos es desconocido. Claritromicina sólo se debe utilizar durante el embarazo tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo.

Lactancia:

Claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. Por tanto, se puede producir diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas en el niño amamantado, por lo que la lactancia podría tener que interrumpirse. Se debe considerar la posibilidad de sensibilización. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio del tratamiento para la madre frente al riesgo potencial para el niño.

Fertilidad:

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos sobre el efecto de claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes deben tener en cuenta la posibilidad de mareo, vértigo, confusión y desorientación producidos por la medicación antes de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con la administración de claritromicina tanto en pacientes adultos como pediátricos son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son habitualmente de intensidad leve y son congruentes con el conocido perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos (ver sección 4.8.b).

Durante los ensayos clínicos no hubo diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales entre la población de pacientes independientemente de que hubieran o no tenido infecciones micobacterianas pre-existentes.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas comunicadas con claritromicina en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización con formulaciones en comprimidos de liberación inmediata, granulados para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con claritromicina se muestran distribuidas por sistemas orgánicos y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuente (1/10), frecuente (1/100 a < 1/10); poco frecuente (1/1000 a < 1/100); rara (1/10000 a <1/1000) y no conocida (reacciones adversas procedentes de la experiencia post-comercialización, su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Cuando se pudo evaluar la gravedad, en cada grupo de frecuencia, se muestran las reacciones en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes 1/10	Frecuentes 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes 1/1,000 a < 1/100	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infecciones ³ , infecciones vaginales	Colitis pseudomembranosa, erisipelas , eritrasma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitopenia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico ⁵			Reacción anafiláctica ¹ , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, pérdida de apetito	Hipoglucemia ⁶
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ , gritos ³	Trastornos psicóticos, estado confusional, depersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales

Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, Alteraciones funcionales del gusto	Perdida de consciencia ¹ , discinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁷ , temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, miastenia gravis (ver sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, pérdida de audición, tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Parada cardiaca ¹ , fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ⁸ , extrasistoles ¹ , palpitaciones	Torsades de pointes ⁸ , Taquicardia ventricular ⁸
Trastornos vasculares		Vasodilación ¹		Hemorragia ⁹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , Embolismo pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarea ¹⁰ , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis ¹ , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración dental ¹³
Trastornos hepato biliares		Alteración de las pruebas hepáticas	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamilttransferasa ⁴	Insuficiencia hepática ¹¹ , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis vesicular ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ , necrólisis epidérmica tóxica ⁵ , erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, púrpura de Henoch-Schönleins
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez músculo-esquelética, mialgia ²	rabdomiolisis ^{2,12} , miopatía

Trastornos renales y urinarios			Aumento de la creatinina sérica ¹ , Aumento de la urea en sangre ¹	Insuficiencia renal , nefritisintersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Flebitis en el lugar de la inyección ¹	Dolor en el lugar de la inyección ¹ , Inflamación en el lugar de la inyección	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Exploraciones complementarias			Cociente albúmina globulina anormal ¹ , Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre ⁴	Aumento del cociente internacional normalizado (INR) ⁹ , prolongación del tiempo de protrombina ⁹ , coloración anormal de la orina

¹ ADRs comunicadas solo con la formulación en polvo para solución inyectable

² ADRs comunicadas solo con la formulación en comprimidos de liberación prolongada.

³ ADRs comunicadas solo con la formulación en granulado para suspensión oral

⁴ ADRs comunicadas solo con la formulación en comprimidos de liberación inmediata

^{5,8,10,11,12} Ver sección 4.8 a)

^{6,7,9} Ver sección 4.8 c)

¹³ Normalmente la decoloración dental es reversible con una limpieza dental profesional.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La flebitis en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la punción venosa y la inflamación en el lugar de la inyección son específicas de las formulaciones intravenosas de claritromicina.

En casos muy raros, se ha comunicado insuficiencia hepática con resultado mortal y generalmente estaba asociada con enfermedades subyacentes graves y/o medicamentos concomitantes (ver sección 4.4).

Se debe poner especial atención a la diarrea, ya que se ha comunicado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde leve hasta colitis mortal (ver sección 4.4).

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, como la anafilaxis, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con claritromicina e iniciar urgentemente el tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

Al igual que con otros macrólidos, se ha informado raramente de la aparición de prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsades de pointes con la administración de claritromicina (ver sección 4.4 y 4.5).

Con la mayoría de los agentes antibacterianos, incluida claritromicina, se ha comunicado colitis pseudomembranosa que puede variar en su gravedad de leve a amenazante para la vida. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos (ver sección 4.4).

En algunos de los informes de rabdomiolisis, claritromicina se administró conjuntamente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver sección 4.3 y 4.4).

Se han recibido informes post-comercialización de toxicidad por colchicina, con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, y/o pacientes con insuficiencia renal, en algunos casos con resultado mortal (ver secciones 4.5 y 4.4).

Se han notificado raros casos de hipoglucemia, algunos de los cuales se han producido en pacientes con un uso concomitante con agentes hipoglucémicos o insulina (ver secciones 4.4 y 4.5).

Se han notificado informes post-comercialización de interacciones medicamentosas y efectos sobre el sistema nervioso central (por ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere vigilar al paciente respecto a un aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central (ver sección 4.5).

Existe un riesgo de hemorragia grave y de elevaciones significativas del INR y del tiempo de protrombina cuando claritromicina se administra conjuntamente con warfarina. Los tiempos de INR y protrombina se deben controlar frecuentemente mientras los pacientes estén recibiendo conjuntamente claritromicina y anticoagulantes orales (ver secciones 4.4 y 4.5).

Se ha notificado en raras ocasiones la presencia de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de estos casos se han producido en pacientes con alteraciones gastrointestinales anatómicas (incluidas ileostomía o colostomía) o funcionales con acortamiento de los tiempos de tránsito GI. En varios informes, los residuos de los comprimidos se han producido en el contexto de una diarrea. Se recomienda que los pacientes que observen la presencia de residuos de los comprimidos en las heces y una falta de mejoría en su enfermedad sean cambiados a otra formulación diferente de claritromicina (por ejemplo: suspensión) o a otro antibiótico.

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

d. Población Pediátrica

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

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunocomprometidos:

En pacientes de SIDA y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con dosis altas de claritromicina por periodos de tiempo prolongado, para infecciones por micobacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas, posiblemente asociadas a la administración de claritromicina, de los síntomas subyacentes de la enfermedad por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o de enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos, los efectos secundarios comunicados con más frecuencia en pacientes tratados con dosis totales diarias de 1.000 y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupciones, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteración de la audición y elevaciones de SGOT y SGPT. Con menor frecuencia, se observó la aparición de disnea, insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue similar en los pacientes tratados con 1.000 y 2.000 mg al día, pero generalmente la frecuencia descrita en los pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4.000 mg de claritromicina fue de 3 a 4 veces superior.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que estaban fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo inferior o superior) para la prueba especificada. Basándose en este criterio, alrededor del 2-3% de los pacientes que recibieron 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina al día mostraron niveles anormalmente elevados de SGOT y SGPT y recuentos de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes de estos dos grupos de dosificación presentó además niveles elevados de nitrógeno

ureico en sangre (BUN). Con la dosis de 4.000 mg/día, la incidencia de valores anormales fue ligeramente superior, excepto para el recuento de leucocitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas de intoxicación:

Los informes indican que se debe esperar que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina produzca síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de enfermedad bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y presentó un cuadro de alteración mental, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia.

Tratamiento de la intoxicación:

No existe un antídoto específico para la sobredosis. Los niveles séricos de claritromicina no se pueden reducir por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Se deben tratar las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis mediante lavados gástricos y medidas de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico; Macrólidos, código ATC: J01FA09

Mecanismo de acción

La claritromicina es un derivado semi-sintético de la eritromicina A. Ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal de las bacterias susceptibles y suprimiendo la síntesis proteica. Es altamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbios y anaeróbios gram-positivos y gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de claritromicina son generalmente dos veces menores que las CMI de la eritromicina.

El metabolito 14-hidroxiclaritromicina tiene también actividad antibacteriana. Las CMI de este metabolito son iguales o dos veces superiores a las CMI del compuesto parental, excepto para *H influenzae* para el que el metabolito 14-hidroxi-claritromicina es el doble de activo que el compuesto parental.

Relación PK/PD

La claritromicina se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales. Debido a la alta penetración tisular las concentraciones intracelulares son mayores que las séricas.

Los parámetros farmacodinámicos más importantes para predecir la actividad de los macrólidos no se han establecido de manera concluyente. El tiempo por encima del valor CMI (T/CMI) puede estar mejor correlacionado con la eficacia clínica de la eritromicina, sin embargo dado que las concentraciones de claritromicina alcanzadas en los tejidos respiratorios y en los fluidos que revisten los epitelios exceden a las plasmáticas, la utilización de parámetros basados en las concentraciones plasmáticas puede fallar para la predicción con exactitud de la respuesta en las infecciones del tracto respiratorio.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la alteración del sitio diana del antibiótico o se basan en la modificación y/o la expulsión activa del antibiótico. El desarrollo de resistencia puede estar mediado por la vía de los cromosomas o la de los plásmidos, puede ser inducida o existir

constitutivamente. Las bacterias resistentes a los macrólidos generan enzimas que conducen a la metilación de la adenina residual en el ARN ribosomal y consiguientemente a la inhibición de la unión del antibiótico al ribosoma. Los organismos resistentes a los macrólidos muestran generalmente una resistencia cruzada a lincosamidas y estreptogramina B basada en la metilación del lugar de enlace en el ribosoma. La claritromicina se encuentra también entre los fuertes inductores de esta enzima. Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática mediante la inhibición de la peptidil transferasa de los ribosomas.

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

Los *Staphylococcus* resistentes a meticilina y los *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina son resistentes a los macrólidos, tales como la claritromicina.

Puntos de corte

El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) 2010-04-27 (v 1.1) ha establecido los siguientes puntos de corte para la separación de los organismos susceptibles de los resistentes a claritromicina.

Puntos de corte de claritromicina según las especies ^{B,C}		
Patógenos	Susceptible ≤ (mg/L)	Resistente > (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	0,25	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> D	0.25	0.5
Otros estreptococos	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Anaerobios Gram-positivos (excepto <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Anaerobios Gram-negativos	-	-
Puntos de corte sin relacionar especie A	IE	IE

A. Los puntos de corte sin relacionar con la especie se han determinado principalmente basándose en los datos PK/PD y son independientes de las distribuciones de la CMI en especies específicas. Son solo para uso en las especies no mencionadas en la tabla o en las notas a pie. Sin embargo, los datos

farmacodinámicos para el cálculo de los puntos de corte no relacionados con las especies para macrólidos, lincosaminas y estreptograminas no son robustos, de ahí IE.

B. Se puede usar la eritromicina para determinar la susceptibilidad de las bacterias mencionadas a otros macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina)

C. Se usa la claritromicina para la erradicación del *H. pylori* (CMI ≤ 0.25 mg/L para aislamientos de colonias salvajes).

D. La correlación entre *H. influenzae* y las CMI del macrólido y el resultado clínico es débil. Por tanto, se establecieron puntos de corte para macrólidos y antibióticos relacionados para clasificar colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia.

IE – Hay insuficientes evidencias de que la especie en cuestión sea una buena diana para el tratamiento con el medicamento.

Claritromicina se utiliza para la erradicación de *H. pylori*; se ha establecido la concentración mínima inhibitoria (CMI) ≤ 0.25 microgramos/ml como punto de corte susceptible por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

Susceptibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, para cada especie seleccionada, por lo que conviene disponer de información local sobre resistencias, especialmente al tratar infecciones graves. Si es necesario, se solicitará asesoramiento experto cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies habitualmente sensibles
Microrganismos aerobios gram-positivos
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Grupo F
Microrganismos aerobios gram-negativos
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobios
<i>Clostridium</i> spp. distintas de <i>C. difficile</i>
Otros microorganismos
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Clamydophilapsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

<i>Mycobacterium spp.</i>
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos aerobios gram-positivos
<i>Enterococcus spp.</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> (susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina ⁺)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Streptococcus Grupo A*</i> , <i>B</i> , <i>C</i> , <i>G</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{*+}
Microorganismos aerobios gram-negativos
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobios
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus / Peptostreptococcus spp.</i>
Organismos inherentemente resistentes
Microorganismos aerobios gram-positivos
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
<i>Fusobacterium spp.</i>
Otros microorganismos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

$\geq 10\%$ resistencia en al menos un país de la Unión Europea

* Especies frente a las que se ha demostrado eficacia en investigaciones clínicas (si es sensible)

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

§ Se establecieron los puntos de corte para macrólidos y antibióticos relacionados para clasificar colonias salvajes de *H. influenzae* como de resistencia intermedia.

Otra información:

Se puede predecir la susceptibilidad y resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus spp.* a la claritromicina ensayando la eritromicina.

Gran parte de la experiencia clínica disponible de estudios clínicos controlados y aleatorizados indican que el tratamiento con claritromicina 500 mg, 2 veces al día en combinación con otros antibióticos, por ejemplo amoxicilina o metronidazol y por ejemplo omeprazol (administrado a las dosis aprobadas) durante 7 días consigue una tasa de erradicación del *H. pylori* de > 80% en pacientes con úlceras gastro-duodenales. Como era de esperar, se observaron tasas de erradicación significativamente menores en pacientes con aislamientos basales de *H. pylori* resistentes a metronidazol. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta la información local sobre prevalencia de resistencia y directrices terapéuticas locales en la elección de un régimen apropiado de combinación para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Además, en pacientes con infecciones persistentes, se debe considerar el desarrollo potencial de resistencia secundaria (en pacientes con cepas con susceptibilidad primaria) a un agente antimicrobiano para iniciar un nuevo tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Claritromicina es rápida y totalmente absorbida por el tracto gastrointestinal- principalmente en el yeyuno- pero sufre una amplia metabolización de primer paso tras su 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 al grado de biodisponibilidad. Por tanto, los comprimidos de claritromicina pueden administrarse con o sin comida. Debido a su estructura química (6-O-metileritromicina) la claritromicina es bastante resistente a la degradación por el ácido del estómago. Se observaron niveles plasmáticos máximos de 1-2 µg/ml de claritromicina en adultos tras la administración oral de 250 mg dos veces al día. Tras la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día, el nivel plasmático máximo fue de 2.8 µg/ml.

Tras la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día, el metabolito microbiológicamente activo 14-hidroxiclaritromicina muestra unas concentraciones plasmáticas máximas de 0.6 µg/ml. El estado estacionario se consigue a los dos días de la dosificación.

Distribución:

La claritromicina penetra bien en los diferentes compartimentos, con un volumen estimado de distribución de 200-400L. La claritromicina proporciona concentraciones en algunos tejidos que son varias veces superiores a los niveles circulantes de la sustancia. Se han encontrado aumentos de los niveles en las amígdalas y en el tejido pulmonar. La claritromicina también penetra en la mucosa gástrica.

A dosis terapéuticas la unión de claritromicina a las proteínas plasmáticas es de alrededor de un 80 %.

Biotransformación y eliminación:

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

La farmacocinética de claritromicina es no-lineal debido a la saturación del metabolismo hepático a dosis altas. La vida media 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 dos veces al día. La vida media del metabolito activo 14- hidroxycclaritromicina oscila entre 5 o 6 horas tras la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

Tras la administración oral de claritromicina radioactiva el 70-80 % de la radioactividad se encontró en las heces. Aproximadamente el 20-30 % de la claritromicina es recogida en la orina como sustancia activa inalterada. Esta proporción se incrementa cuando se aumenta la dosis. La insuficiencia renal incrementa los niveles de claritromicina en plasma si no se reduce la dosis.

El aclaramiento plasmático total se ha estimado en aproximadamente 700 ml/min, con un aclaramiento renal de aproximadamente 170 ml/min.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Una función renal reducida provoca un incremento en los niveles plasmáticos de claritromicina y en los niveles plasmáticos del metabolito activo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales de 4 semanas de duración, se encontró que la toxicidad de la claritromicina estaba relacionada con la dosis y 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 en monos. Los niveles sistémicos de exposición, relacionados con esta toxicidad, no se conocen en detalle, pero las dosis tóxicas (300 mg/kg/día) fueron claramente superiores a las dosis terapéuticas recomendadas para humanos. Otros tejidos afectados incluyen el estómago, el timo, y otros tejidos linfáticos así como los riñones. A dosis cercanas a las terapéuticas se produjeron infecciones conjuntivales y lagrimeo solo en los perros. Con dosis de 400 mg/kg/día algunos perros y monos desarrollaron opacidades en la córnea y/o edema.

Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que claritromicina no posee potencial genotóxico. No se encontraron efectos mutagénicos en los estudios *in vitro* e *in vivo* con claritromicina.

Los estudios de toxicidad sobre la reproducción demostraron que la administración de claritromicina a dosis doble de la dosis clínica en conejos (iv) y de 10 veces la dosis clínica en monos (po) provocaba un incremento de la incidencia de abortos espontáneos. Estas dosis estaban relacionadas con toxicidad materna. En general no se observó embriotoxicidad ni teratogenicidad 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 a los que se administraron dosis 70 veces superiores a la dosis clínica se produjeron casos de paladar hundido con una incidencia variable (3-30%).

Claritromicina se encontró en la leche de animales lactantes.

En ratones y ratas de 3 días de edad, los valores de la DL50 fueron aproximadamente la mitad que en los animales adultos. Los animales jóvenes presentaron perfiles de toxicidad similares a los de animales maduros, aunque en algunos estudios se ha comunicado aumento de la nefrotoxicidad. Se han encontrado también ligeras reducciones de los recuentos de 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:

Celulosa microcristalina (E-460)
Croscarmelosa sódica
Povidona K29/32
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E-470)

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E-464)
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Claritromicina HEC 500 mg comprimidos:

Blíster (blister de PVC/PVDC/ALU blanco opaco) en paquetes de 10, 14, 16, 20, 42 y 100 comprimidos .

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17, 10963 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2014

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