

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claritromicina Brown & Burk 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Claritromicina Brown & Burk 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de claritromicina.
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de claritromicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Claritromicina 250 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo brillante, de forma ovalada, biconvexos, grabados con "C2" en una cara y la otra cara lisa, de aproximadamente 16 mm de largo y 8,2 mm de ancho.

Claritromicina 500 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido, de forma ovalada, biconvexos, grabados con 'C1' en una cara y la otra cara lisa, de aproximadamente 19,2 mm de largo y 9 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina Brown & Burk está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores, cuando esten causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Faringitis bacteriana.
- Neumonía adquirida en la comunidad leve a moderada.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Reagudización de bronquitis crónica.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada.
- 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).

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las dosis de Claritromicina comprimidos recubiertos con película depende del tipo y gravedad de la infección y tiene que ser definida en cada caso por el médico .

Pacientes con infecciones del tracto respiratorio/la piel y tejidos blandos.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores):

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos es de un comprimidos de 250 mg, dos veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día. La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños menores de 12 años:

El uso de claritromicina comprimidos en niños menores de 12 años no se ha estudiado. Los ensayos clínicos en niños de 6 meses a 12 años se han realizado usando suspensión pediátrica de claritromicina. Por ello, los niños menores de 12 años de edad deben usar suspensión pediátrica de claritromicina (granulado para suspensión oral).

Erradicación del Helicobacter. pylori en pacientes con úlceras duodenal (adultos)

La duración normal del tratamiento es de 6 a 14 días.

Terapia Triple

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día y amoxicilina 1.000 mg dos veces al día.

Terapia Triple

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día y amoxicilina 400 mg dos veces al día..

Terapia Triple

Claritromicina (500 mg) dos veces al día, omeprazol 40 mg dos veces al día y amoxicilina 1.000 mg dos veces al día o metronidazol 400 mg dos veces al día.

Terapia triple:

Claritromicina (500 mg) dos veces al día y amoxicilina 1.000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg diarios.

Terapia dual

Claritromicina (500 mg) tres veces al día, con 40 mg de omeprazol una vez al día. El estudio pivotal se realizó con omeprazol 40 mg una vez al día durante 28 días. Se han realizado estudios adicionales con omeprazol 40 mg una vez al día durante 14 días.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones nacionales para la erradicación de Helycobacter pylori.

Pacientes de edad avanzada: igual que para en adultos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto), la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg al día o 250 mg dos veces al día en infecciones graves. El tratamiento no debe prolongarse más de 14 días en estos pacientes.

Forma de administración

El comprimido debe tragarse con suficiente cantidad de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

4.3 Contraindicaciones

Claritromicina Brown & Burk esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y midazolam oral (ver sección 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes principios activos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que ello puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver sección 4.4 y 4.5).

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

No se debe administrar claritromicina a pacientes con desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).
Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ticagrelor, ivabradina y ranolazina.

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de cualquier terapia antimicrobiana, como claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede provocar organismos resistentes a los medicamentos.

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, especialmente durante los primeros tres meses de embarazo (ver sección 4.6).

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

Claritromicina se metaboliza principalmente en el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. También se debe tener precaución al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

Se ha referido disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. Han sido notificados algunos casos de insuficiencia hepática fulminante (ver sección 4.8). Algunos de estos pacientes podían haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o haber

estado tomando medicamentos hepatotóxicos. Los pacientes deben ser advertidos para que interrumpan el tratamiento con claritromicina y acudan a su médico si desarrollan signos y síntomas de una enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazante para la vida. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido referida con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis que puede suponer una amenaza para la vida. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos.

Es necesaria una cuidadosa historia médica, ya que se han notificado casos de DACD después de más de dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberán realizarse análisis microbiológicos e iniciar el tratamiento adecuado. Deberán evitarse los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

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

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam (ver sección 4.5).

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

Acontecimientos cardiovasculares:

En pacientes tratados con macrólidos, incluida claritromicina, se ha observado una prolongación del intervalo QT y repolarización cardíaca, que imparten un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes;

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesiemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).
- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con 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 prescribe claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

Neumonía:

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

Infecciones de piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada:

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

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, púrpura de Henoch – Schonlein, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

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

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina de forma concomitante con estatinas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo por CYP3A (por ejemplo, fluvastatina) (ver sección 4.5).

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina:

el uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa (ver sección 4.5).

Anticoagulantes orales:

existe un riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Relación Normalizada Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina es administrada concomitantemente con warfarina (ver sección 4.5). Deberán monitorizarse frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales de manera simultánea. 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).

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

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos por interacciones farmacológicas:

Astemidazol, cisaprida, domperidona, pimizida y terfenadina

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

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

Ergotamina/dihidroergotamina

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

Midazolam oral

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

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:

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

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

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

Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

Fluconazol

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

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina. La C_{max} de la claritromicina se incrementó en un 31%, la C_{min} en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14- hidroxiclaritromicina se

inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

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

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

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

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes 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 debe administrar claritromicina con precaución en pacientes que estén recibiendo un tratamiento con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima de CYP3A., especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) y/o el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima. Se deben tener en cuenta ajustes de la dosis, y cuando sea posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén tomando concomitantemente claritromicina. Se conoce o se cree que los siguientes fármacos o clases de fármacos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxaban, apixaban), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Los medicamentos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán)

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los ACOD dabigatrán y edoxabán son sustratos del transportador de eflujo gp-P. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan por el CYP3A4 y también son sustratos de gp-P. 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

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

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

Hipoglucemiantes orales/insulina

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

Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron ($C_{máx}$, AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

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

Teofilina, carbamazepina

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

Tolterodina

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

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

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

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

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina

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

Aminoglucósidos

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

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Cuando la claritromicina es administrada por perfusión intravenosa, la interacción es poco probable.

Fenitoína y Valproato

Se han notificado casos espontáneos o publicados sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, con fármacos que no se conoce que sean metabolizados por CYP3A (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se han notificado aumentos en los niveles plasmáticos.

Hidroxiclороquina y cloroquina

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

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.

Lomitapida

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

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75%, empleando una formulación de claritromicina

apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina, así como las de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

Itraconazol

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

Saquinavir

Tanto saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y $C_{máx}$ en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y $C_{máx}$ de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina (ver sección 4.5: Ritonavir).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para el empleo durante el embarazo. Basándose en varios estudios obtenidos de ensayos en 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 (ver sección 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

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

Las reacciones adversas que se consideran posibles para claritromicina se clasifican por el sistema de órganos y frecuencias, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando se pudo evaluar la gravedad.

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a < 1/100	Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica ¹ , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ ,	Trastorno psicótico, confusión ⁵ , despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de conocimiento ¹ , discinesia ¹ , mareo, somnolencia ⁵ , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Pérdida de audición
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, extrasístoles ¹ , palpitaciones	Torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis ¹ , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ ,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
			estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa ⁴	Insuficiencia hepática ¹ , ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (e.j. pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome de Stevens-Johnson ⁵ , necrosis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiolisis ^{2,6} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre ¹ , aumento de urea en sangre	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la inyección ¹	Dolor en el lugar de la inyección ¹ , Inflamación en el lugar de la inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor en el pecho ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Exploraciones complementarias			Índice albumina/ globulina anormal ¹ , aumento de la fosfatasa alcalina sérica ⁴ , aumento de la lactato deshidrogenasa sérica ⁴	Aumento del INR, Prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina

¹ RAMs notificadas solo para la formulación de polvo para solución inyectable.

² RAMs notificadas solo para la formulación en Comprimidos de liberación prolongada

³ RAMs notificadas solo para la formulación en Gránulos para suspensión oral

⁴ RAMs notificadas solo para la formulación en Comprimidos de liberación inmediata

^{5,6} Ver sección c)

* *Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La exposición de los pacientes se estima mayor de 1 billon de días de pacientes tratados con claritromicina.*

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La flebitis en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso y la inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

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

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

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

Se han notificado casos raros de aparición de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluidas ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos de tránsito gastrointestinal más cortos. En varios informes, se han producido residuos de comprimidos en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten la aparición de residuos de comprimidos en las heces y no mejoren su estado deben cambiar a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo, suspensión) u otro antibiótico.

Poblaciones especiales

Reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver apartado e)

d. Poblaciones pediátricas

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

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

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

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

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

En estos pacientes inmunodeprimidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles anormalmente elevados de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados. Se notificaron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4.000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los leucocitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC:

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

Mecanismo de acción

Claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos. Ejerce su acción antibacteriana uniéndose de forma selectiva a la subunidad ribosomal 50s de bacterias sensibles y suprime la translocación de los aminoácidos activados. Inhibe la síntesis de las proteínas intracelulares.

El metabolito 14-hidroxilado de claritromicina, un producto del metabolismo del fármaco original también posee actividad antimicrobiana. El metabolito es menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, incluyendo *mycobacterium spp.* Una excepción es el *Haemophilus influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que la sustancia original.

Claritromicina suele ser activa frente a los siguientes organismos *in vitro*:

Microrganismos aerobios Gram-positivos: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo Grupo A beta-hemolítico), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus (Diplococcus)pneumoniae*, *Streptococcus aureus* (sensible a meticilina), *Listeria monocytogenes*

Bacterias aerobias Gram-negativas: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Otros organismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasmaurealyticum*, *Mycobacterium spp.*

Anaerobios: *Macrolide-susceptible Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; especies de *Peptostreptococcus*; *Propionibacterium acnes*.

Claritromicina tiene actividad bactericida frente a varias cepas bacterianas. Los organismos incluyen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* and *Campylobacter spp.*

Puntos de corte

El EUCAST (Comité Europeo para las pruebas de sensibilidad microbiana) ha establecido los siguientes puntos de corte.

Microorganismo	Puntos de corte (MIC, mg/L)	
	Sensible (\leq)	Resistente ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF), que distinguen los aislamientos de tipo salvaje de aquellos con susceptibilidad reducida.

"IE" indica que no hay pruebas suficientes de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el fármaco.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

H. pylori se asocia con enfermedad ácido péptica que incluye úlcera duodenal y úlcera gástrica, en la que aproximadamente el 95% y el 80% de los pacientes, respectivamente, están infectados con el agente. *H. pylori*, también está implicado como un factor de contribución importante en el desarrollo de gastritis y recurrencia de úlceras en estos pacientes.

La claritromicina se ha utilizado en un pequeño número de pacientes en otros regímenes de tratamiento. No se han investigado completamente las posibles interacciones cinéticas. Estos regímenes incluyen:

Claritromicina más tinidazol y omeprazol; claritromicina más tetraciclina, salicilato de bismuto y ranitidina; claritromicina más ranitidina sola.

Los estudios clínicos que utilizan diversos regímenes de erradicación de *H. pylori* han demostrado que la erradicación de *H. pylori* previene la recurrencia de la úlcera.

Absorción

Claritromicina se absorbe de forma adecuada y rápidamente desde el tracto gastrointestinal tras la administración oral de claritromicina en comprimidos. El metabolito microbiológicamente activo, 14-hidroxiclaritromicina se forma por metabolismo de primer paso. Claritromicina puede ser administrada independientemente de las comidas, ya que los alimentos no afectan al grado de biodisponibilidad de claritromicina en comprimidos. Los alimentos retrasan ligeramente el inicio de la absorción de claritromicina y la formación del 14-hidroximetabolito.

La farmacocinética de la claritromicina no es lineal; sin embargo, el estado de equilibrio se alcanza dentro de los 2 días posteriores a la administración.

Distribución

Cuando se administra claritromicina 500 mg tres veces al día, las concentraciones plasmáticas de claritromicina aumentan con respecto a la dosis de 500 mg dos veces al día.

La claritromicina proporciona concentraciones tisulares que son varias veces más altas que los niveles circulantes del fármaco. Se han encontrado niveles elevados tanto en el tejido amigdalino como en el pulmonar. La claritromicina se une en un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

La claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y el tejido gástrico son más altos cuando se coadministra claritromicina con omeprazol que cuando se administra claritromicina sola.

Metabolismo y eliminación

A 250 mg b.i.d. el 15-20 % del fármaco se excreta sin cambios en la orina. Con 500 mg b.i.d. al día la excreción urinaria es mayor (aproximadamente 36 %). El 14-hidroxiclaritromicina es el principal metabolito urinario y representa el 10-15 % de la dosis. La mayor parte del resto de la dosis se elimina en las heces, principalmente por la bilis. El 5-10 % del compuesto parental se recupera de las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas, la dosis letal media fue mayor que la dosis más alta factible para la administración (5 g/kg).

En estudios de dosis repetidas, la toxicidad se relacionó con la dosis, la duración del tratamiento y la especie. Los perros eran más sensibles que los primates o las ratas. Los principales signos clínicos a dosis tóxicas incluyeron emesis, debilidad, reducción del consumo de alimentos y aumento de peso, salivación, deshidratación e hiperactividad. En todas las especies, el hígado fue el principal órgano diana en dosis tóxicas. La hepatotoxicidad fue detectable por elevaciones tempranas de las pruebas de función hepática. La discontinuación del medicamento generalmente dio como resultado un retorno o una vuelta hacia los resultados normales. Otros tejidos afectados con menos frecuencia incluyen el estómago, el timo y otros tejidos linfoides y los riñones. A dosis casi terapéuticas, la inyección conjuntival y el lagrimeo se produjeron solo en perros. Con una dosis masiva de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidades y/o edema de la córnea.

Fertilidad, reproducción y teratogenicidad

Los estudios realizados en ratas a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día (la dosis más alta asociada con toxicidad renal manifiesta) no demostraron evidencia de efectos adversos relacionados con la claritromicina sobre la fertilidad masculina. Esta dosis corresponde a una dosis equivalente humana (HED) de aproximadamente 5 veces la dosis diaria máxima recomendada (MRHD) en mg/m² para un individuo de 60 kg.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas hembras han demostrado que una dosis diaria de 150 mg/kg/día (la dosis más alta probada) no provocó efectos adversos sobre el ciclo estral, la fertilidad, el parto y el número y viabilidad de las crías. Los estudios de teratogenicidad oral en ratas (Wistar y Sprague-Dawley), conejos (New Zealand White) y monos cinomolgos no demostraron teratogenicidad de claritromicina en las dosis más altas probadas hasta 1,5, 2,4 y 1,5 veces la MRHD en base a mg/m² en las respectivas especies. Sin embargo, un estudio similar en ratas Sprague-Dawley indicó una incidencia baja (6%) de anomalías cardiovasculares, que parecían deberse a la expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios en ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de paladar hendido a ~ 5 veces la MRHD en mg/m² para un individuo de 60 kg. Se observó pérdida embrionaria en monos, pero solo a niveles de dosis que eran claramente tóxicos para las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Povidona (PVPK-30)
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Propilenglicol (E1520)
Dióxido de titanio (E171)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Monooleato de sorbitán
amarillo de quinoleína (E104)
Ácido sórbico (E200)
Vainillina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Claritromicina Brown & Burk se envasa en Blísteres y blisters unidos de PVC/PVdC-Aluminio

Tamaño del envase:

Claritromicina Brown & Burk 250 mg: 14 y 500 comprimidos.

Claritromicina Brown & Burk 500 mg: 14, 21 y 500 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Brown & Burk IR Ltd
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublín 4,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claritromicina Brown & Burk 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.077

Claritromicina Brown & Burk 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.080

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

Enero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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/>) }