

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO (DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL), CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

CLARITROMICINA 500mg  
TABLETA RECUBIERTA

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:  
Claritromicina..... 500mg  
Excipientes c.s.

## 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Claritromicina está indicada en adultos y niños con edad igual o superior a los 12 años, para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas y crónicas, cuando son provocadas por bacterias sensibles a la claritromicina. Las indicaciones incluyen:

Infecciones de las vías respiratorias altas

Infecciones de la garganta (amigdalitis, faringitis, traqueítis), de las cavidades sinusales (sinusitis) y del oído medio (otitis).

Infecciones de las vías respiratorias bajas

Bronquitis, neumonía bacteriana y neumonía primaria atípica.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

Impétigo, erisipela, foliculitis, furunculosis y heridas infectadas.

Tratamiento de infecciones por micobacterias localizadas o diseminadas

Debido a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.

Infecciones locales

Debido a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.

Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), desde que se obtenga supresión de la acidez y prevención de la recurrencia de úlcera duodenal.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antibióticos.

### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Vía de Administración: Oral

#### Posología

Para niños con más de 12 años o con peso superior a 30 kg y para los ancianos con función renal normal, se aplica la misma posología que para los adultos.

Para niños con menos de 12 años o con un peso inferior a 30 kg, no se recomienda el uso de claritromicina comprimidos, y debe utilizarse otra forma farmacéutica más adecuada. Se han realizado ensayos clínicos utilizando suspensión pediátrica de claritromicina en niños de los 6 meses a los 12 años de edad. Así, niños con edad inferior a los 12 años de edad deben utilizar claritromicina en suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral).

Tracto respiratorio e infecciones cutáneas y de los tejidos blandos

La dosis habitual de claritromicina es de 250 mg dos veces al día. En infecciones más graves, la posología recomendada es de 500 mg dos veces al día. La duración media del tratamiento es de 6 a 14 días.

### Erradicación del H. pylori

#### *Terapia triple*

Claritromicina 500 mg, dos veces al día y amoxicilina 1000 mg, dos veces al día deben administrarse con omeprazol 20 mg, una vez al día, durante de 7 a 10 días.

#### *Terapia doble*

La dosis habitual recomendada de claritromicina es de 500 mg, tres veces al día, durante 14 días, administrada con omeprazol por vía oral 40 mg una vez al día, seguido de omeprazol 20 mg o 40 mg, una vez al día, durante 14 días más.

#### *Información adicional*

Helicobacter pylori está fuertemente ligado a la úlcera péptica. Del noventa al 100% de los enfermos con úlceras duodenales están infectados con este agente patógeno. Su erradicación demostró reducir de forma importante el porcentaje de recurrencia de úlcera duodenal, disminuyendo así la necesidad de mantenimiento de la terapéutica antisecretora.

#### *Terapia triple en la úlcera duodenal*

En un estudio bien controlado, enfermos infectados con H. pylori, con úlcera duodenal, recibieron tratamiento de erradicación con 500 mg de claritromicina dos veces al día, 1000 mg de amoxicilina dos veces al día y 20 mg de omeprazol diariamente durante 10 días, o 500 mg de claritromicina tres veces al día con 40 mg de omeprazol diariamente durante 14 días. H. pylori fue erradicado en el 90% de los enfermos que recibieron terapia triple con claritromicina y en el 60% de los enfermos que recibieron terapia doble.

#### *Terapia doble en la úlcera duodenal*

En 4 estudios bien controlados, enfermos infectados con H. pylori, con úlcera duodenal, recibieron tratamiento con 500 mg de claritromicina 3 veces al día y 40 mg de omeprazol diariamente, durante 14 días, seguidos de 40 mg de omeprazol diariamente (Estudio A) o 20 mg de omeprazol diariamente (Estudios B, C y D) durante 14 días más; los enfermos en cada grupo control sólo recibieron omeprazol durante 28 días.

En el Estudio A, H. pylori fue erradicado en más del 80% de los enfermos tratados con claritromicina y omeprazol y sólo en el 1% de los enfermos tratados sólo con omeprazol. En los Estudios B, C y D, la erradicación fue superior al 70% en los enfermos tratados con claritromicina y omeprazol e inferior al 1% en los enfermos tratados sólo con omeprazol. En cada estudio, el porcentaje de recurrencia de la úlcera, seis meses después, fue estadísticamente más baja en los enfermos tratados con claritromicina y omeprazol con relación a los enfermos tratados sólo con omeprazol.

Se usó claritromicina en otros tratamientos para erradicación del H. pylori. Estos incluyeron:

- Claritromicina + tinidazol y omeprazol o lansoprazol
- Claritromicina + metronidazol y omeprazol o lansoprazol
- Claritromicina + tetraciclina, subsalicilato de bismuto y ranitidina
- Claritromicina + amoxicilina y lansoprazol

Infecciones por micobacterias

Claritromicina 500 mg, dos veces al día.

El tratamiento de infecciones diseminadas por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en enfermos infectados por VIH debe seguir mientras se verifica el beneficio clínico y microbiológico.

El tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas debe seguir según la prescripción del médico.

Infecciones estomatológicas

Claritromicina 250 mg, dos veces al día, durante 5 días.

Posología en la insuficiencia renal y hepática

Claritromicina puede utilizarse en general sin ajustes en la dosificación, en enfermos con insuficiencia hepática de moderada a grave y función renal normal. Sin embargo, en enfermos con insuficiencia renal con niveles de depuración de la creatinina inferiores a 30 ml/min, debe reducirse la posología de claritromicina a la mitad, es decir 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en caso de infecciones más graves. El tratamiento no debe seguir más allá de 14 días en estos enfermos. Dado que no puede dividirse el comprimido, no puede reducirse la dosis de 500 mg al día. No debe utilizarse claritromicina 500 mg en esta población de enfermos (ver la sección 3.3).

Los siguientes ajustes de posología deben realizarse en enfermos con insuficiencia renal que van a recibir tratamiento concomitante con ritonavir

Niveles de creatinina entre 30-60 ml/min: debe reducirse la dosis de claritromicina a la mitad;

Niveles de creatinina inferiores a 30 ml/min: debe reducirse la dosis de claritromicina en el 75%;

Con ritonavir no deben administrarse dosis de claritromicina superiores a 1 g/día.

Modo de administración

Puede administrarse claritromicina independientemente de las horas de las comidas, dado que no afecta a la extensión de su biodisponibilidad.

**3.3 CONTRAINDICACIONES**

- Claritromicina está contraindicada en enfermos con hipersensibilidad conocida a la claritromicina, a otros antibióticos macrólidos o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 5.1.
- Dado que la dosis de 500 mg al día no puede reducirse, Claritromicina 500 mg está contraindicada en enfermos con depuración de la creatinina inferior a 30 ml/min.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes medicamentos: astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina, dado que pueden dar como resultado prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver la sección 3.5).
- La administración concomitante con ticagrelor o ranolazina está contraindicada.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y alcaloides del cornezuelo del centeno (por ejemplo, ergotamina o dihidroergotamina), dado que puede dar como resultado toxicidad por los alcaloides del cornezuelo del centeno (ver la sección 3.5).

- La administración concomitante de claritromicina y midazolam por vía oral está contraindicada (ver la sección 3.5).
- No debe administrarse claritromicina en enfermos con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénito o prolongación del intervalo QT adquirido) o arritmias cardíacas ventriculares incluyendo torsades de pointes (ver las secciones 3.4 y 3.5).
- No debe administrarse claritromicina de manera simultánea con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que se metabolizan exhaustivamente por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) debido al riesgo aumentado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver la sección 3.5).
- No debe administrarse claritromicina a enfermos con hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- No debe administrarse claritromicina en enfermos con insuficiencia hepática grave en asociación con insuficiencia renal.
- Tal como con otros inhibidores de CYP3A4, no debe utilizarse claritromicina en enfermos que están tomando colchicina (ver las secciones 3.4 y 3.5).

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Un médico no debe prescribir claritromicina a una mujer embarazada sin evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos, particularmente durante el primer trimestre de embarazo (ver la sección 3.6).

Se aconseja precaución en enfermos con insuficiencia renal grave (ver la sección 3.2).

La claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Como tal, debe haber precaución en la administración del antibiótico a enfermos con compromiso de la función hepática. Se aconseja también precaución en la utilización de claritromicina en enfermos con compromiso renal de moderado a grave.

Se han notificado casos letales de fallo hepático (ver la sección 3.8), incluyendo el aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y colestática/oral con o sin ictericia con claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y en general es reversible. Algunos enfermos pueden tener enfermedad hepática preexistente o pueden haber tomado otros medicamentos hepatotóxicos. Debe recomendarse a los enfermos que suspendan el tratamiento y se pongan en contacto con su médico caso si desarrollan señales y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal.

Se ha descrito colitis pseudomembranosa con casi todos los medicamentos antibacterianos, incluyendo los macrólidos, cuya gravedad puede variar entre ligera y potencialmente mortal.

Con la utilización de casi todos los fármacos antibacterianos, incluyendo la claritromicina, se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) que puede variar en gravedad de diarrea ligera a colitis fatal. El tratamiento con medicamentos antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede llevar a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. La DACD debe tenerse en cuenta en todos los enfermos que presenten diarrea tras la utilización de antibióticos. Es necesaria una evaluación cuidadosa de la historia clínica del enfermo, si se ha descrito que la DACD se ha producido en los dos meses tras la administración de fármacos antibacterianos. Por consiguiente, debe considerarse la suspensión del tratamiento independientemente de la indicación. Debe realizarse una prueba microbiana e iniciarse un tratamiento adecuado. Deben evitarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se han notificado casos de toxicidad tras comercialización por colchicina debido a la utilización concomitante de claritromicina y colchicina, principalmente en ancianos, algunos de los cuales se produjeron en enfermos con insuficiencia renal. Se han descrito muertes en algunos de estos enfermos (ver la sección 3.5). La administración concomitante de colchicina y claritromicina está contraindicada (ver la sección 3.3).

Se recomienda precaución cuando se administra claritromicina de manera concomitante con triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam (ver la sección 3.5).

Se recomienda precaución cuando se administra claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos. Durante y tras el tratamiento debe realizarse un control de la función vestibular y auditiva.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Se han observado episodios de repolarización cardíaca prolongada e intervalo QT, con riesgo de desarrollo de arritmia cardíaca y torsades de pointes, en tratamiento con macrólidos incluyendo claritromicina (ver la sección 3.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), debe usarse claritromicina con precaución en los siguientes enfermos:

- Pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Pacientes con trastornos electrolíticos, como hipomagnesemia. No debe administrarse Claritromicina a enfermos con hipopotasemia (ver la sección 3.3).
- Pacientes que están tomando de manera concomitante otros medicamentos asociados a prolongación QT (ver la sección 3.5).
- No debe usarse claritromicina en pacientes con prolongación QT adquirida, congénita o documentada, o antecedentes de arritmia ventricular (ver la sección 3.3).

#### *Neumonía*

Frente a la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, la claritromicina no es un fármaco de primera elección en la neumonía adquirida en la comunidad. En la neumonía adquirida en el hospital, sólo debe utilizarse la claritromicina en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

#### *Infecciones cutáneas y de tejidos blandos de gravedad ligera a moderada*

Estas infecciones son provocadas más frecuentemente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por consiguiente, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En los casos en los que no pueden usarse antibióticos betalactámicos (por ejemplo alergia), pueden usarse otros antibióticos, como la clindamicina, como medicamentos de primera elección. Actualmente, sólo puede considerarse que los macrólidos desempeñan un papel en algunas infecciones cutáneas y de tejidos blandos, como las provocadas por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* y *erisipela* y en situaciones en las que no puede utilizarse la penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe suspenderse inmediatamente e iniciarse un tratamiento apropiado urgentemente.

Debe usarse claritromicina con precaución cuando es administrada de manera concomitante con medicamentos que inducen la enzima CYP3A4 (ver la sección 3.5).

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

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver la sección 3.3). Se recomienda precaución en la prescripción de claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rhabdomiólisis en enfermos que están tomando claritromicina de manera concomitante con estatinas. Deben monitorizarse los enfermos para señales y síntomas de miopatía. En casos en los que no puede evitarse el tratamiento concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda la prescripción de la dosis más baja de estatina disponible.

Debe considerarse el uso de una estatina que no sea dependiente del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina) (ver la sección 3.5).

#### *Hipoglucémicos orales/Insulina*

El uso concomitante de claritromicina e hipoglucémicos orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede dar como resultado hipoglucemia importante. Se recomienda monitorización cuidadosa de la glucosa (ver la sección 3.5).

#### *Anticoagulantes orales*

Existe riesgo de hemorragia grave y aumento importante en el Índice Internacional Normalizado (INR) y tiempos de protrombina cuando se administra claritromicina de manera concomitante con warfarina (ver la sección 3.5). El INR y los tiempos de protrombina deben monitorizarse frecuentemente cuando los enfermos reciben claritromicina y anticoagulantes orales de manera concomitante.

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

El uso a largo plazo puede, como con otros antibióticos, dar como resultado colonización con un número creciente de bacterias y hongos no sensibles. Si se producen superinfecciones, debe establecerse una terapia apropiada.

Deberá considerarse la posibilidad de resistencia cruzada entre la claritromicina y otros macrólidos, así como la lincomicina y la clindamicina.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

La utilización de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicada debido al potencial para efectos de interacción con otros medicamentos graves:

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina

Se han descrito niveles elevados de cisaprida en enfermos tratados con claritromicina y cisaprida de manera concomitante. Esto puede dar como resultado prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Se han observado efectos similares en enfermos que están tomando claritromicina y pimozida de manera concomitante (véase la sección 4.3).

Los macrólidos pueden alterar el metabolismo de la terfenadina dando como resultado un aumento de los niveles de terfenadina, lo que se ha asociado ocasionalmente a arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (véase la sección 4.3). En un estudio realizado en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina dio como resultado un aumento de dos a tres veces de los niveles séricos del metabolito ácido de la terfenadina y la prolongación del intervalo QT que no llevó a ningún efecto clínicamente detectable. Se han descrito resultados similares con la utilización concomitante de otros macrólidos con astemizol.

Alcaloides del cornezuelo del centeno. Casos tras la comercialización indican que la administración concomitante de claritromicina y comergotamina o dihidroergotamina está asociada a toxicidad aguda por derivados de cornezuelo del centeno, caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos está contraindicada (véase la sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso de manera simultánea de claritromicina con lovastatina o sinvastatina está contraindicado (véase la sección 4.3) dado que estas estatinas se metabolizan extensamente por CYP3A y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta

sus niveles plasmáticos, lo que lleva al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han notificado casos de rabdomiólisis en enfermos que están recibiendo claritromicina de manera concomitante con estas estatinas. Si no se puede evitar el tratamiento con claritromicina, debe suspenderse el tratamiento con lovastatina o sinvastatina durante el transcurso del tratamiento.

Se recomienda precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En situaciones cuyo tratamiento concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, se recomienda la prescripción de la dosis más baja de la estatina registrada. Debe considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (ejemplo fluvastatina). Deben monitorizarse los enfermos para señales y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede dar como resultado niveles subterapéuticos de claritromicina llevando a una disminución de la eficacia. Además, puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que puede aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la claritromicina (véase también la información relevante del producto para el inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina dio como resultado un aumento en la rifabutina y una disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un riesgo aumentado de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos pueden afectar a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede ser necesario un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores fuertes del sistema metabólico del citocromo P450, tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la claritromicina y por consiguiente disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los niveles de 14-OH-claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Dado que las actividades microbiológicas de la claritromicina y de la 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico pretendido podría ser insuficiente durante la administración concomitante de la claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición de la claritromicina disminuyó en presencia de etravirina; sin embargo las concentraciones del metabolito activo 14-OH-claritromicina aumentaron. Considerando que 14-OH-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad general contra este agente patógeno podrá estar alterada; de este modo deberán considerarse alternativas a la claritromicina en el tratamiento del MAC.

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol diariamente y 500 mg de claritromicina, dos veces al día, en 21 voluntarios sanos originó el aumento de la media de los valores mínimos de concentración de claritromicina (C<sub>min</sub>) en el estado estacionario y del área bajo la curva (AUC) del 33% y el 18%, respectivamente. Las concentraciones en el estado estacionario del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se vieron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario el ajuste posológico de claritromicina.

### Ritonavir

Un estudio de farmacocinética demostró que la administración concomitante de 200 mg de ritonavir cada 8 horas y 500 mg de claritromicina cada 12 horas dio como resultado una inhibición marcada del metabolismo de la claritromicina. La  $C_{max}$  de la claritromicina aumentó aproximadamente el 31%, la  $C_{min}$  aumentó el 182% y la AUC aumentó aproximadamente el 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición prácticamente completa de la formación de la 14-OH-claritromicina. Debido a la elevada ventana terapéutica para la claritromicina, no debe ser necesaria una disminución en la posología en enfermos con función renal normal. Sin embargo, en los enfermos con compromiso renal deben considerarse los siguientes ajustes posológicos: Para enfermos con niveles CLCR de 30-60 ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse el 50%. Para enfermos con niveles CLCR < 30 ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse el 75%. No deben administrarse dosis de claritromicina superiores a 1 g/día conjuntamente con ritonavir.

Deben considerarse ajustes posológicos similares en enfermos con función renal disminuida cuando se utiliza ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección a continuación, interacciones medicamentosas bidireccionales).

### Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

#### Interacciones con base en CYP3A

La administración concomitante de claritromicina, conocida por inhibir CYP3A, con un fármaco metabolizado principalmente por CYP3A puede estar asociada a aumentos en las concentraciones de los medicamentos que pueden aumentar o prolongar los efectos o bien terapéuticos o bien adversos del fármaco concomitante. Debe utilizarse claritromicina con precaución en enfermos que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima CYP3A, principalmente si el sustrato de la CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo carbamazepina) y/o el sustrato se metaboliza extensamente por esta enzima.

Pueden considerarse ajustes posológicos y, cuando sea posible, las concentraciones séricas de medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A deben monitorizarse rigurosamente en enfermos que están recibiendo de manera concurrente claritromicina.

Se sabe o se sospecha que los medicamentos o clases siguientes se metabolizan por la isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo del centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina, véase la sección 4.4), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, la quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, sinvastatina, tacrolimús, terfenadina, triazolam y vimblastina, sin limitarse a esta lista. Medicamentos con interacción por mecanismos similares a través de otras isoenzimas en el sistema del citocromo P450 incluyen la fenitoína, teofilina y valproato.

#### Antiarrítmicos

Se han notificado casos tras la comercialización de torsades de pointes que se produjeron con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos, los electrocardiogramas deben monitorizarse con respecto a la prolongación del intervalo QT. Las concentraciones séricas de quinidina y disopiramida también deben monitorizarse durante el tratamiento con claritromicina.

Se han notificado casos tras la comercialización de hipoglucemia con la utilización concomitante de claritromicina y disopiramida. Como tal, los niveles de glucosa

deben monitorizarse durante la administración de manera simultánea de claritromicina y disopiramida.

#### Hipoglucémicos orales/insulina

La inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina puede estar implicada en algunos casos de fármacos hipoglucémicos tales como la nateglinitida y repaglinida y pueden provocar hipoglucemia cuando se utilizan de manera concomitante. Se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa.

#### Omeprazol

Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en asociación con 40 mg diariamente de omeprazol a individuos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-24</sub> y  $t_{1/2}$  aumentaron el 30%, el 89% y el 34%, respectivamente) por la administración concomitante de claritromicina. El valor medio a las 24 horas de pH gástrico fue de 5,2 cuando se administró omeprazol de manera aislada y de 5,7 cuando se administró omeprazol de manera concomitante con la claritromicina.

#### Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa se metaboliza, por lo menos en parte, por CYP3A, y CYP3A puede inhibirse por la claritromicina cuando se administra de manera concomitante. La administración concomitante de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo daría como resultado probablemente una exposición aumentada al inhibidor de la fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de la dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando se administran estos medicamentos de manera concomitante con la claritromicina.

#### Teofilina, carbamazepina

Resultados de ensayos clínicos indican que existe un aumento ligero pero estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando alguno de estos medicamentos se administra de manera concomitante con la claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

#### Tolterodina

La principal vía metabólica de la tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población desprovisto de CYP2D6, se ha identificado que CYP3A es la vía de metabolismo. En este subgrupo de la población, la inhibición de la CYP3A origina concentraciones séricas significativamente más elevadas de tolterodina. La reducción posológica de tolterodina puede ser necesaria en presencia de inhibidores de CYP3A, tal como la claritromicina en una población con metabolización débil a través de CYP2D6.

#### Triazolobenzodiazepinas (ejemplo alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando se ha administrado midazolam de manera concomitante con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), la AUC del midazolam aumentó 2,7 veces tras la administración intravenosa de midazolam y 7 veces tras la administración oral. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam por vía oral con claritromicina (véase la sección 4.3). Si se administra midazolam intravenoso de manera concomitante con claritromicina, el enfermo deberá monitorizarse rigurosamente para permitir el ajuste posológico. También deben aplicarse las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que se metabolizan por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable que se produzca interacción clínicamente importante con la claritromicina.

Se han producido casos tras la comercialización de interacciones con otros medicamentos y efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) (ejemplo somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere la monitorización del enfermo en relación con el aumento de los efectos farmacológicos a nivel del SNC.

Otras interacciones con otros medicamentos:

**Aminoglucósidos**

Se recomienda precaución en el uso concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, principalmente con los aminoglucósidos. Véase la sección 4.4.

**Colchicina**

La colchicina es un sustrato o bien para CYP3A o bien para el transportador de eflujo, la glucoproteína P (Pgp). Se conoce que la claritromicina y otros macrólidos inhiben CYP3A y Pgp. Cuando se administran claritromicina y colchicina conjuntamente, la inhibición de Pgp y/o de CYP3A por la claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la colchicina (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

**Digoxina**

La digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, la glucoproteína P (Pgp). Se conoce que la claritromicina inhibe Pgp. Cuando se administran claritromicina y digoxina conjuntamente, la inhibición de la Pgp por la claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la digoxina. También se han notificado concentraciones séricas de digoxina elevadas en enfermos que recibieron claritromicina y digoxina de manera concomitante, en la vigilancia tras la comercialización. Algunos enfermos han presentado señales clínicas que concuerdan con la toxicidad por digoxina, incluyendo arritmias potencialmente letales. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse cuidadosamente mientras los enfermos están recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

**Zidovudina**

La administración oral concomitante de comprimidos de claritromicina con la zidovudina en adultos con infección por VIH puede dar como resultado la reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina en el estado estacionario. Considerando que la claritromicina parece interferir con la absorción de la zidovudina administrada simultáneamente por vía oral, puede evitarse esta interacción ampliamente espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina con un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece producirse en los enfermos pediátricos con infección por VIH que están tomando claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxinosina. Es poco probable que se produzca esta interacción cuando se administra claritromicina por perfusión intravenosa.

**Fenitoína y valproato**

Se han notificado casos espontáneos o publicados de interacciones de los inhibidores de CYP3A incluyendo claritromicina con medicamentos que no se piensa que vayan a metabolizarse por CYP3A (por ejemplo fenitoína y valproato). Se recomiendan determinaciones de niveles séricos para estos medicamentos cuando se administran de manera concomitante con claritromicina. Se han descrito niveles séricos aumentados.

**Interacciones medicamentosas bidireccionales:**

**Atazanavir**

O bien la claritromicina o bien atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A, habiendo 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) dio como resultado un aumento de 2 veces en

la exposición a la claritromicina y una reducción del 70% en la exposición a la 14-OH-claritromicina, con un aumento del 28% en la AUC del atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina, no debe ser necesaria ninguna reducción posológica en los enfermos con función renal normal. Para los enfermos con función renal moderada (depuración de la creatinina de 30 a 60 ml/min), la dosis de claritromicina debe reducirse en el 50%. Para los enfermos con depuración de la creatinina <30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse en el 75%, utilizando una formulación apropiada de claritromicina. No deben administrarse dosis de claritromicina superiores a 1000 mg al día de manera concomitante con inhibidores de la proteasa.

#### Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución con la administración concomitante de claritromicina y bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (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 interacción. Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en enfermos a los que se les administra claritromicina y verapamilo de manera simultánea.

#### Itraconazol

O bien la claritromicina o bien el itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A, llevando a una interacción medicamentosa bidireccional. La claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que el itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los enfermos que tomen itraconazol y claritromicina de manera concomitante deben monitorizarse rigurosamente con respecto a señales o síntomas de efecto farmacológico aumentado o prolongado.

#### Saquinavir

O bien la claritromicina o bien el saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A, y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) en 12 voluntarios sanos dio como resultado valores de AUC y Cmax del saquinavir en el estado estacionario que fueron el 177% y el 187% más elevados que los observados con saquinavir aislado. Los valores de la AUC y Cmax de la claritromicina fueron aproximadamente el 40% más elevados que los observados con la claritromicina aislada. No es necesario ningún ajuste posológico cuando se administran los dos medicamentos de manera concomitante durante un período limitado en las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de estudios de interacción medicamentosa utilizando la formulación de cápsula blanda de gelatina pueden no ser representativas de los efectos observados con la utilización de saquinavir en cápsula dura de gelatina. Observaciones de estudios de interacción medicamentosa realizados con saquinavir individualmente pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia con saquinavir/ritonavir. Cuando se administra saquinavir de manera concomitante con el ritonavir, deben considerarse los efectos potenciales del ritonavir sobre la claritromicina (véase interacción con ritonavir).

### 3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para su uso durante el embarazo. Con base en los resultados variables obtenidos en los estudios realizados en ratas, ratones, conejos y monos, no puede excluirse la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. Por consiguiente, no se recomienda la utilización durante el embarazo sin considerar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de la utilización de la claritromicina durante la lactancia de niños. La claritromicina se excreta en la leche materna.

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No hay datos sobre el efecto de la claritromicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. El potencial para aturdimiento, vértigos, confusión y desorientación que puede producirse con el medicamento, debe tenerse en cuenta antes de que los enfermos conduzcan o utilicen máquinas.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

#### a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto para adultos como niños, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración en el paladar. Estas reacciones adversas son en general de intensidad ligera y concuerdan con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (véase la sección b de la sección 4.8).

No existe diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre los enfermos con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

#### b. Lista tabular de las reacciones adversas

El siguiente cuadro describe las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y experimento tras la comercialización con los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata, granulado para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones que se consideran que están posiblemente relacionadas con la claritromicina se presentan por sistema de órganos y frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y desconocido (reacciones adversas derivadas del experimento tras la comercialización; no puede calcularse a partir de los datos disponibles). Entre cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad cuando fue posible evaluar la gravedad.

Clases de sistema de órgano	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Desconocido (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infección <sup>3</sup> , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocitemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulocitosis, trombocitopenia
Enfermedades del sistema inmunitario <sup>5</sup>			Reacción anafilactoide <sup>1</sup> , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Enfermedades del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo <sup>3</sup> ,	Problemas psicóticos, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas, manía

Enfermedades del sistema nervoso		Disgeusia, cefaleas, alteración en el paladar	Desmayo <sup>1</sup> , disquinesia <sup>1</sup> , aturdimiento, somnolencia <sup>6</sup> , temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Afecciones del oído y del laberinto			Vértigos, pérdida de audición, acúfeno	Sordera
Cardiopatías			Parada cardíaca <sup>1</sup> , fibrilación auricular <sup>1</sup> , electrocardiograma – prolongación del intervalo QT <sup>7</sup> , extrasístoles <sup>1</sup> , palpitaciones	Torsades de pointes <sup>7</sup> , taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Vasculopatías		Vasodilatación <sup>1</sup>		Hemorragia <sup>8</sup>
Enfermedades respiratorias, torácicas y del mediastino			Asma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , embolia pulmonar <sup>1</sup>	
Enfermedades gastrointestinales		Diarrea <sup>9</sup> , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis <sup>1</sup> , enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>2</sup> , gastritis, proctalgia <sup>2</sup> , estomatitis, glositis, distensión abdominal <sup>4</sup> , estreñimiento, xerostomía, eructación, flatulencia	Pancreatitis aguda, alteración en el color de la lengua, alteración en el color de los dientes
Afecciones hepatobiliares		Función hepática anómala	Colestasis <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, gamma-glutamyltransferasa aumentada <sup>4</sup>	Insuficiencia hepática <sup>10</sup> , ictericia hepatocelular
Afecciones de los tejidos cutáneos y subcutáneos		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa <sup>1</sup> , prurito, urticaria, erupción maculopapular <sup>3</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup> , necrólisis epidérmica tóxica <sup>5</sup> , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Afecciones musculoesqueléticas y de los tejidos conjuntivos			Espasmos musculares <sup>3</sup> , rigidez musculoesquelética <sup>1</sup> , mialgia <sup>2</sup>	Rabdomiólisis <sup>2,11</sup> , miopatía
Enfermedades renales y urinarias			Creatinina aumentada en la sangre <sup>1</sup> , urea aumentada <sup>1</sup>	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	Dolor en el lugar de la inyección <sup>1</sup> , inflamación en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	Malestar <sup>4</sup> , pirexia <sup>3</sup> , astenia, dolor torácico <sup>4</sup> , escalofríos <sup>4</sup> , cansancio <sup>4</sup>	
Exámenes complementarios de diagnóstico			Tasa de albúmina globulina anómala <sup>1</sup> , fosfatasa alcalina aumentada <sup>4</sup> , lactato deshidrogenasa	Índice Internacional Normalizado <sup>8</sup> , tiempo de protrombina prolongado <sup>9</sup> , orina con color anómalo

			aumentada4	
--	--	--	------------	--

\*Dado que se notifican estas reacciones voluntarias de una población de número indefinido, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia y establecer una relación causal para la exposición al fármaco. Se estima que la exposición de los enfermos es superior a 1 billón enfermo-día de tratamiento para la claritromicina.

1 RA descritas sólo para la formulación de polvo para solución inyectable

2 RA descritas sólo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada (ER)

3 RA descritas sólo para las formulaciones de granulado para suspensión oral

4 RA descritas sólo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata

5,7,9,10 Véase la sección a)

6,8,11 Véase la sección c)

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

Se recibieron notificaciones tras la comercialización de interacciones medicamentosas y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar los enfermos en relación con los efectos farmacológicos sobre el SNC (véase la sección 4.5).

Ha habido raras notificaciones de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchas de las cuales se produjeron en enfermos con alteraciones gastrointestinales anatómicas (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, acortando el período del tránsito gastrointestinal. En varios casos, los residuos de comprimidos surgieron en el contexto de diarrea. Se recomienda que los enfermos que tengan residuos de comprimidos en las heces sin mejora de su estado clínico cambien a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo suspensión) u otro antibiótico.

Poblaciones especiales: Reacciones adversas en enfermos inmunocomprometidos (véase la sección e).

d. Población pediátrica

Se han realizado ensayos clínicos utilizando suspensión pediátrica de claritromicina en niños de los 6 meses a los 12 años de edad. Por consiguiente, los niños con menos de 12 años de edad deben utilizar la suspensión pediátrica de claritromicina. Hay datos insuficientes para recomendar la utilización de la formulación inyectable de claritromicina en enfermos con menos de 18 años de edad.

Se piensa que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son idénticos a las observadas en los adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Enfermos inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA o otros enfermos inmunocomprometidos tratados con dosis elevadas de Claritromicina, durante largos períodos de tiempo de infecciones micobacterianas, frecuentemente es difícil distinguir entre los acontecimientos adversos asociados a la administración de la claritromicina y las señales de la enfermedad por VIH o enfermedades subyacentes.

En enfermos adultos, a los que se les administraron dosis diarias de 1000 mg y 2000 mg de claritromicina, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron: náuseas, vómitos, alteración en el paladar, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefaleas, estreñimiento, problemas de audición, aumento de las Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y de la Transaminasa Glutámico Pirúvica Sérica (SGPT). Acontecimientos adicionales de baja frecuencia incluyeron disnea, insomnio y xerostomía. Las incidencias fueron comparables para los enfermos tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero fueron en general 3 a 4 veces más frecuentes para los enfermos tratados con dosis diarias totales de 4000 mg de claritromicina.

En estos enfermos inmunocomprometidos, las evaluaciones de los valores de laboratorio se realizaron por el análisis de los valores fuera del nivel gravemente anómalo (es decir, el límite extremo elevado o bajo) para la prueba específica. Con base en estos criterios, aproximadamente del 2 al 3% de los enfermos que recibieron 1000 mg o 2000 mg de claritromicina al día presentaron niveles elevados gravemente anómalos de SGOT y SGPT y recuentos de leucocitos y plaquetas anómalamente bajos. Un porcentaje más bajo de enfermos en estos grupos de dosificación también presentó niveles BUN elevados. Se observaron incidencias ligeramente más elevadas de valores anómalos en los enfermos tratados con 4000 mg al día para todos los parámetros excepto leucocitos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante, dado que permite una monitorización continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

Las notificaciones existentes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede provocar síntomas gastrointestinales. Un enfermo con antecedentes de enfermedad bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y presentó alteración del estado mental, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas asociadas a la sobredosis deben tratarse con la eliminación inmediata del fármaco no absorbido y medidas de soporte. Tal como con otros macrólidos, no se prevé que los niveles séricos de la claritromicina se vean ampliamente afectados por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, macrólidos, lincosamidas e estreptograminas.

Código ATC: J01FA09

#### Mecanismo de acción

La claritromicina es un antibiótico semisintético obtenido a partir de la sustitución de un grupo CH<sub>3</sub>O por un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo lactónico de la eritromicina. Químicamente, la claritromicina es la 6-O-metil eritromicina A. Ejerce su acción antibacteriana a través de la unión a la subunidad ribosómica 50s de las bacterias sensibles suprimiendo la síntesis proteica. Es muy potente contra una gran variedad de organismos aerobios y anaerobios Gram-positivos y Gram-negativos. Las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) de la claritromicina son en general más potentes que las CIM de la eritromicina.

Los datos in vitro también indican que la claritromicina tiene una excelente actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida con relación a *Helicobacter (Campylobacter) pylori*; esta actividad de la claritromicina es superior a pH neutro que a pH ácido. Los datos in vitro e in vivo

demuestran que este antibiótico tiene actividad contra especies de micobacterias clínicamente importantes. Los datos in vitro indican que Enterobacteriaceae, Pseudomonas sp y otros bacilos no fermentadores de lactosa Gram-negativos, no son sensibles a la claritromicina.

Tanto in vitro como en las infecciones clínicas descritas en la sección 4.1, la claritromicina ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes  
Listeria monocytogenes

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

Haemophilus influenzae  
Haemophilus parainfluenzae  
Moraxella (Branhamella) catarrhalis  
Neisseria gonorrhoeae  
Legionella pneumophila

Otros microorganismos

Mycoplasma pneumoniae  
Chlamydia pneumoniae (TWAR)  
Chlamydia trachomatis

Micobacterias

Mycobacterium leprae  
Mycobacterium kansasii  
Mycobacterium chelonae  
Mycobacterium fortuitum  
Complejo Mycobacterium avium (CMA) compuesto por:  
Mycobacterium avium  
Mycobacterium intracellulare

La producción de betalactamasa no deberá tener efecto sobre la actividad de la claritromicina.

La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la metilicina y a la oxacilina son resistentes a la claritromicina.

Helicobacter

Helicobacter (Campylobacter) pylori

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Streptococcus agalactiae  
Streptococci (Grupo C, F, G)  
Streptococcus del grupo viridans

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

Bordetella pertussis  
Pasteurella multocida

Microorganismos anaerobios Gram-positivos:

Clostridium perfringens  
Peptococcus niger  
Propionibacterium acnes

Microorganismos anaerobios Gram-negativos:  
Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas  
Borrelia burgdorferi  
Treponema pallidum

Campilobacter  
Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la claritromicina encontrado en el hombre, 14-hidroxi de la claritromicina también presenta actividad antimicrobiana. Las CIM de este metabolito son iguales o dos veces mayores que las CIM del compuesto que le ha dado origen, excepto con respecto al *H. influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto inicial. El fármaco original y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae*, in vitro e in vivo, dependiendo de las cepas bacterianas.

La claritromicina demostró ser de 2 a 10 veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección en animales. Demostró, por ejemplo, ser más eficaz que la eritromicina en infecciones sistémicas en la rata, abscesos subcutáneos en la rata e infecciones del tracto respiratorio en la rata provocadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayas con infección por *Legionella* este efecto fue más pronunciado; una dosis intraperitoneal de 1,6 mg/kg/día de claritromicina fue más eficaz que 50 mg/kg/día de eritromicina.

Puntos críticos

Concentraciones de los puntos críticos

Los siguientes límites de sensibilidad para la claritromicina, separando los microorganismos sensibles de los microorganismos resistentes, han sido establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana "European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

Organismo	Punto crítico de CMI (mg/l)	
	Sensible ( $\leq$ )	Resistente ( $>$ )
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25	0,5
<i>H. aemophilus spp.</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 25	0,5

La claritromicina se utiliza para la erradicación de *H. pylori* (CIM  $\leq$  0,25 mg/l, que se ha definido como el límite de sensibilidad por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI)

Sensibilidad

Para organismos seleccionados, la prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo y es necesaria información local sobre resistencia, especialmente en el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, debe buscarse consejo de un experto, cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad del agente, en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Categoría 1: microorganismos sensibles		
Gram-positivos	Gram-negativos	Otros
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus grupo F</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Categoría 2: microorganismos para los cuales la resistencia adquirida puede ser problemática#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes o sensibles* a la meticilina) + <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> del grupo B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>		
Categoría 3: microorganismos con resistencia intrínseca		
Enterobacterias Bacilos Gram-negativos no fermentadores de la lactosa		
*especies con relación a las que se ha demostrado la eficacia en investigaciones clínicas (si son sensibles)		
§ Se han definido límites de sensibilidad para los macrólidos y antibióticos relacionados para categorizar <i>H. influenzae</i> tipo silvestre como intermediario.		
+ Indica las especies para las que una elevada tasa de resistencia (es decir mayor que el 50%) se ha observado en una o más área/país/región/regiones de la UE.		
# ≥ 10% resistencia en al menos un país de la Unión Europea		

#### Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

La eficacia depende principalmente de la duración en el tiempo en la que la concentración del principio activo está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno.

## 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración oral de una dosis única de 2g, los niveles séricos máximos se obtienen a las 3 horas.

La vida media plasmática de eliminación de secnidazol es de 25 horas. La eliminación, esencialmente urinaria, es lenta (16% de la dosis ingerida se excreta en 72 horas y el 50% de la dosis ingerida se excreta en 120 horas).

Secnidazol atraviesa la placenta y pasa a la leche materna.

La cinética de la administración oral de claritromicina se ha estudiado extensivamente en un número considerable de especies animales y en adultos humanos. Estos estudios mostraron que la claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos es de aproximadamente el 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera tras la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tubo digestivo inmediatamente antes de la administración aumenta la biodisponibilidad de la claritromicina en una media del 25%. Sin embargo, este aumento es menor y debe ser de poca importancia clínica con los regímenes posológicos recomendados. De este modo, la claritromicina puede administrarse independientemente de las horas de las comidas.

#### In vitro

Estudios in vitro demostraron que la unión de la claritromicina a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 70% a concentraciones de 0,45 a 4,5 mcg/ml. Una disminución en la unión hasta el 41% a 45,0 mcg/ml sugiere que los sitios de unión podrán quedar saturados, sin embargo, esto sólo se produjo a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos del fármaco.

In vivo

Los resultados de los estudios animales demostraron que la claritromicina se distribuye adecuadamente en todos los tejidos, excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se han encontrado en el pulmón y en el hígado, en los que la relación tejido/plasma fue de 10 a 20.

En dosis terapéuticas, la unión a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 70%.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas tras la administración de la dosis. Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen en el 2º-3º día y son de aproximadamente 1 mcg/ml para la claritromicina y 0,6 mcg/ml para la 14-OH-claritromicina. La semivida de eliminación oscila entre 3 y 4 horas para la claritromicina y entre 5 y 6 horas para el metabolito. En el estado de equilibrio, los niveles de 14-OH-claritromicina no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina, y la semivida de la claritromicina y de su metabolito hidroxilado tiende a ser superior a dosis más elevadas. Esta farmacocinética no lineal de la claritromicina asociada a una disminución general en la formación de los productos de 14-hidroxilación y N-desmetilación a dosis superiores, indica que el metabolismo no lineal de la claritromicina se vuelve más pronunciado a dosis superiores.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Tras la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38% de la dosis se excreta por la vía urinaria y el 40% por las heces.

Las concentraciones tisulares son en general más elevadas que las concentraciones séricas. Ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas se presentan a continuación.

Concentración (tras 250 mg, dos veces al día)		
Tipo de tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdala	1,6	0,8
Pulmón	8,8	7

Disfunción hepática

En un estudio que compara un grupo de individuos sanos con un grupo de individuos con insuficiencia hepática, que se trataron con 250 mg de claritromicina, 2 veces al día, durante dos días y una dosis única de 250 mg al tercer día, los niveles plasmáticos en fase de equilibrio y la depuración sistémica de la claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Por el contrario, las concentraciones en fase de equilibrio del metabolito 14-OH fueron nítidamente más bajas en el grupo de los enfermos con disfunción hepática. Esta depuración metabólica disminuida del fármaco original por la hidroxilación 14-OH fue parcialmente compensada por un aumento en la depuración renal del fármaco original, dando como resultado niveles comparables en la fase de equilibrio del fármaco original en los individuos con disfunción hepática y en los individuos sanos. Estos resultados muestran que no es necesario ningún ajuste en la dosis en individuos con disfunción hepática moderada o grave pero con función renal normal.

Los estudios de farmacocinética realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de la claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad.

### 4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En estudios de dosis repetidas realizados con animales, se mostró que la toxicidad de la claritromicina estaba relacionada con la dosis y con la duración del tratamiento. En todas las especies estudiadas, se han observado las primeras señales de toxicidad a nivel del hígado, habiéndose observado lesiones en el plazo de 14 días en perros y monos. No se conocen con precisión los niveles de

exposición sistémica relacionados con este tipo de toxicidad pero las dosis tóxicas fueron claramente superiores a las dosis terapéuticas recomendadas en el ser humano.

No se observaron efectos mutagénicos en los estudios in vitro e in vivo con claritromicina.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratones no dieron a conocer ningún efecto adverso. Los estudios de teratogenicidad en ratones Wistar (p.o.) y Sprague-Dawley (p.o. e i.v.), conejos blancos New Zealand y monos cinomolgos no demostraron ninguna teratogenicidad por la claritromicina. Sin embargo, un estudio similar posterior en ratones Sprague-Dawley mostró una baja (6%) incidencia de anomalías cardiovasculares que parecían ser debido a una expresión espontánea de las alteraciones genéticas. Dos estudios realizados en ratas demostraron una incidencia variable (3-30%) de fisura palatina y en monos se observó pérdida de embriones, pero sólo a niveles de dosis que eran nítidamente tóxicos para las madres.

No se han descrito resultados toxicológicos considerados relevantes para el nivel de dosis recomendado para el tratamiento en el hombre.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

Celulosa microcristalina  
 Dióxido de silicio coloidal  
 Almidón pregelatinizado  
 Crospovidona  
 Estearato de magnesio  
 Lauril sulfato de sodio  
 Povidona  
 Hipromelosa  
 Dióxido de titanio  
 Polietilenglicol  
 Talco  
 Alcohol etílico  
 Agua purificada

### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No se han reportado.

### **5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN**

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

### **5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.  
 No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

No aplica.

## **6. REFERENCIA**

INFARMED  
 07/2016  
 Sanofi – Productos Farmacéuticos, Lda.

## **7. REVISIÓN LOCAL**

Versión 1  
 Diciembre/2016