

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KLARICID® 250 mg/5 mL Gránulos para Suspensión Oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

KLARICID® 250 mg/5 mL Gránulos para Suspensión Oral:

Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene 250 mg de claritromicina.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gránulos para Suspensión Oral

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

KLARICID® 250 mg/5 mL Gránulos para Suspensión Oral está indicado para niños de 6 meses a 12 años.

KLARICID® 250 mg/5 mL Gránulos para Suspensión Oral está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles. Las indicaciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior (p. ej. bronquitis y neumonía) (ver información sobre pruebas de sensibilidad en las secciones 4.4 y 5.1).
- Infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. sinusitis y faringitis).
- Infecciones de la piel e infecciones leves de los tejidos blandos (p. ej., foliculitis, celulitis, erisipela) (ver información sobre pruebas de sensibilidad en las secciones 4.4 y 5.1).
- Otitis media aguda

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

4.2. Posología y forma de administración

Pacientes pediátricos menores de 12 años

Se han realizado ensayos clínicos con Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deberían hacer uso de Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral.

Dosis y pautas de administración recomendadas:

La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días, dependiendo del patógeno implicado y de la gravedad de la condición. La dosis diaria recomendada de Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral en niños se da en la siguiente tabla y se basa en un régimen de dosificación de 7,5mg/kg dos veces al día hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día. La suspensión preparada puede tomarse con o sin las comidas y puede tomarse con leche.

KLARICID® 250 mg/5 mL Gránulos para Suspensión Oral
DOSIS EN NIÑOS

Dosificación con base en el peso corporal (kg)			
Peso* (kg)	Edad aproximada (años)	Posología dos veces al día	
		(ml)	(mg)
8-11	1 - 2	1,25	62,50
12-19	3 - 6	2,5	125,00
20-29	7 - 9	3,75	187,50
30-40	10 - 12	5	250,00

* Los niños de peso inferior a 8 kg deben recibir una dosis por kg (aprox. 7,5 mg/kg dos veces al día)

Insuficiencia renal

En niños con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m², la dosis de Claritromicina

debe reducirse a la mitad, a 7,5 mg/kg al día.

En estos pacientes, la dosis no debe prolongarse más de 14 días.

Preparación para su uso: véase la sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y alcaloides del cornezuelo de centeno (p. ej., ergotamina o dihidroergotamina), ya que puede provocar toxicidad por cornezuelo de centeno (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

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

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes medicamentos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluidas taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor, ivabradina o ranolazina.

Claritromicina no debe usarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizadas por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis (ver sección 4.5).

Como ocurre con otros inhibidores potentes de CYP3A4, claritromicina no debe utilizarse en pacientes que toman colchicina (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

Claritromicina no debe utilizarse en pacientes que sufran de insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

El médico no debe prescribir Claritromicina a mujeres embarazadas sin valorar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos, particularmente durante los tres primeros meses de embarazo (véase la sección 4.6).

Claritromicina es metabolizada principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática.

Asimismo, debe tenerse precaución al administrar Claritromicina a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (véase la sección 4.2).

Se han notificado casos de disfunción hepática con Claritromicina, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y suele ser reversible. Se han notificado casos de insuficiencia hepática mortal (véase la sección 4.8). Algunos pacientes pueden haber tenido una enfermedad hepática

preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y se pongan en contacto con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal.

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluidos los macrólidos, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal.

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida Claritromicina, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede provocar un crecimiento excesivo de *C. difficile*. La CDAD debe tenerse en cuenta en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una historia clínica cuidadosa, ya que se ha descrito la aparición de CDAD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Claritromicina independientemente de la indicación. Deben realizarse pruebas microbianas e iniciarse el tratamiento adecuado. Deben evitarse los fármacos inhibidores del peristaltismo.

Se han publicado informes post-comercialización de intoxicación por colchicina con el uso concomitante de Claritromicina y colchicina, especialmente en adultos mayores, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han notificado muertes en algunos de estos pacientes (véase la sección 4.5). La administración concomitante de Claritromicina y colchicina está contraindicada (véase la sección 4.3).

Se aconseja tener precaución con la administración concomitante de Claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam intravenoso u oromucoso (véase la sección 4.5).

Eventos cardiovasculares:

En pacientes tratados con macrólidos, incluida Claritromicina, se ha observado una prolongación del intervalo QT, que refleja efectos sobre la repolarización cardíaca, lo que conlleva un riesgo de desarrollar arritmias cardíacas y torsades de pointes (véase la sección 4.8). Debido al aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), está contraindicado el uso de Claritromicina: en pacientes que tomen medicamentos como Astemizol, Cisaprida, Domperidona, Pimozida y Terfenadina; en pacientes con alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia o hipopotasemia; y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular (véase la sección 4.3).

Valore cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir Claritromicina a cualquier paciente que tome hidroxiclороquina o cloroquina, debido al potencial aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (véase la sección 4.5).

Además, la Claritromicina debe utilizarse con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante;
- Pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del QT aparte de los que están contraindicados

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios de observación han identificado un riesgo poco frecuente a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociado a los macrólidos, incluida la Claritromicina. A la hora de prescribir Claritromicina, se debe valorar la relación entre estos resultados y los beneficios del tratamiento.

Neumonía: En vista de la resistencia emergente del *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realicen pruebas de sensibilidad cuando se prescriba Claritromicina para la neumonía contraída en comunidad. En casos de neumonía contraída en hospitales, la Claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos de gravedad leve a moderada: Estas infecciones suelen estar causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, y ambos pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen pruebas de sensibilidad. En los casos en que no puedan utilizarse antibióticos *betalactámicos* (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, solo se considera que los macrólidos desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, el acné vulgar y la erisipela, y en situaciones en las que no puede emplearse el tratamiento con penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones cutáneas adversas graves (por ejemplo, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Claritromicina e iniciarse urgentemente el tratamiento adecuado.

Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administre simultáneamente con medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4 (véase la sección 4.5).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (véase la sección 4.3). Se debe tener precaución al prescribir Claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que tomaban Claritromicina y estatinas. Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

En situaciones en las que no pueda evitarse el uso concomitante de Claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo del CYP3A (por ejemplo, Fluvastatina) (véase la sección 4.5).

Agentes hipoglucemiantes/Insulina por vía oral: El uso concomitante de Claritromicina y agentes hipoglucemiantes (como sulfonilurias) y/o insulina por vía oral puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda un seguimiento cuidadoso de la glucosa (véase la sección 4.5).

Anticoagulantes orales: Existe riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas del Índice Internacional Normalizado (INR) y del tiempo de protrombina cuando se coadministra Claritromicina con warfarina (véase la sección 4.5). El INR y los tiempos de protrombina deben controlarse con frecuencia mientras los pacientes reciban Claritromicina y anticoagulantes orales simultáneamente. Se aconseja tener precaución cuando se coadministra Claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia (véase la sección 4.5).

El uso prolongado puede, como ocurre con otros antibióticos, provocar la colonización de un mayor número de bacterias y hongos no susceptibles. Si se producen sobreinfecciones, se debe aplicar el tratamiento adecuado.

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

Excipientes:

Los pacientes con problemas hereditarios inusuales de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar Claritromicina 250mg/5mL Gránulos para Suspensión Oral. Al recetar a pacientes diabéticos, debe tenerse en cuenta el contenido de sacarosa.

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y Torsades de Pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina. Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido 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 hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia.*
- *Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT.*
- *Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con Astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina.*
- *La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con antecedentes de arritmia ventricular.*

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 recete claritromicina se debe establecer un balance entre la evaluación de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

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 efectos graves derivados de la interacción entre medicamentos:

Astemizol, Cisaprida, Domperidona, Pimozida y Terfenadina:

Se han registrado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida de forma concomitante. Esto puede dar lugar a prolongación del QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que toman Claritromicina y Pimozida concomitantemente (véase las secciones 4.3).

Se ha descrito que los macrólidos alteran el metabolismo de Terfenadina dando lugar a un aumento de los niveles de Terfenadina que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas, como prolongación del QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (véase las secciones 4.3). En un estudio realizado con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina y Terfenadina produjo un aumento de 2 a 3 veces en el nivel sérico del metabolito ácido de la Terfenadina y una prolongación del intervalo QT que no produjo ningún efecto clínicamente detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos.

Alcaloides del cornezuelo:

Los informes posteriores a la comercialización indican que la administración conjunta de Claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con intoxicación aguda por cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicada (véase la sección 4.3).

Midazolam oral

Al coadministrar midazolam con tabletas de Claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC (Área bajo la curva) de midazolam se multiplicó por 7 tras la administración oral de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y Claritromicina está contraindicada (véase la sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (véase la sección 4.3), ya que estas estatinas son metabolizadas en gran medida por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con Claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Se han comunicado casos de rabdomiólisis en pacientes que tomaban Claritromicina concomitantemente con estas estatinas. En caso de que no pueda evitarse el tratamiento con Claritromicina, deberá suspenderse la terapia con Lovastatina o Simvastatina durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución al prescribir Claritromicina con estatinas. En situaciones en las que no pueda evitarse el uso concomitante de Claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis

más baja registrada de estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo del CYP3A (por ejemplo, Fluvastatina). Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos en la Claritromicina

Los fármacos inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir la metabolización de la Claritromicina. Esto puede dar lugar a niveles subterapéuticos de Claritromicina, lo que reduce su eficacia.

Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor del CYP3A, los cuales podrían aumentar debido a la inhibición del CYP3A provocada por la Claritromicina (véase también la información del producto correspondiente al inductor del CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y Claritromicina produjo un aumento de los niveles séricos de rifabutina y una disminución de los de Claritromicina, junto con un mayor riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan las concentraciones circulantes de Claritromicina; puede ser necesario ajustar la dosis de Claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores potentes del sistema metabólico del citocromo P450, como el efavirenz, la nevirapina, la rifampicina, la rifabutina y la rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina y, por tanto, reducir los niveles plasmáticos de Claritromicina, al tiempo que aumentan los niveles de 14-OH-Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Dado que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y la 14-OH-Claritromicina son diferentes para las distintas bacterias, el efecto terapéutico previsto podría verse alterado durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición a la Claritromicina disminuyó con la etravirina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-Claritromicina, aumentaron. Dado que la 14-OH-Claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad global frente a este patógeno puede verse 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 aumentos de la concentración mínima media de Claritromicina en estado estacionario (C_{min}) y del área bajo la curva (AUC) del 33% y el 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-OH-Claritromicina no se vieron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. No se precisa ajustar la dosis de Claritromicina.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y Claritromicina 500 mg cada 12 horas producía una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La $C_{máx}$ de Claritromicina aumentó un 31%, la $C_{mín}$ un 182% y el AUC un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición prácticamente completa de la formación de 14-OH-Claritromicina. A causa de la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina, no debería ser necesario reducir la dosis en pacientes con funciones renales normales. No obstante, en el caso de pacientes con insuficiencia renal, deben tenerse en cuenta los siguientes ajustes posológicos: Para pacientes con CLCR de 30 a 60 mL/min la dosis de Claritromicina debe reducirse en un 50%. Para pacientes con CLCR <30 mL/min la dosis de Claritromicina debe disminuirse en un 75%. Las dosis de Claritromicina superiores a 1 g/día no deben administrarse simultáneamente con ritonavir.

En pacientes cuya función renal sea reducida, deberán considerarse ajustes similares de la dosis cuando ritonavir se utilice como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos atazanavir y saquinavir (véase más adelante la sección Interacciones farmacológicas bidireccionales).

Efecto de la Claritromicina en otros medicamentos

Interacciones relacionadas con el CYP3A

La coadministración de Claritromicina, de la que se sabe que inhibe el CYP3A, y un fármaco metabolizado principalmente por el CYP3A puede asociarse a elevaciones en las concentraciones del fármaco que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del fármaco 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 QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

El uso de Claritromicina también está contraindicado junto con alcaloides del cornezuelo del centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p. ej. Lovastatina y Simvastatina), colchicina, ticagrelor, ivabradina y ranolazina (véase la sección 4.3).

La administración concomitante de Claritromicina con Lomitapida está contraindicada debido al potencial aumento marcado de las transaminasas (véase la sección 4.3).

Se recomienda tener precaución si se coadministra Claritromicina con otros fármacos que se sabe que son sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato se metaboliza ampliamente por esta enzima.

Se pueden considerar ajustes de dosis y, cuando sea posible, se deben supervisar estrechamente las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A en pacientes que reciban Claritromicina simultáneamente. Entre los fármacos o clases de fármacos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A se incluyen los siguientes (aunque esta lista no es exhaustiva): alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metadona, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán), antipsicóticos atípicos (p. ej. quetiapina), quinidina, rifabutina, sirolenilo, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Entre los fármacos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas del sistema del citocromo P450 se encuentran la fenitoína, la teofilina y el valproato.

Corticosteroides

Debe tenerse precaución en el uso concomitante de Claritromicina con corticosteroides sistémicos e inhalados que son metabolizados principalmente por el CYP3A, debido al potencial aumento de la exposición sistémica a los corticosteroides.

En caso de uso concomitante, los pacientes deben ser supervisados de cerca para detectar efectos indeseables de los corticosteroides sistémicos.

Antiarrítmicos

Tras su comercialización se han notificado casos de torsades de pointes con el uso concurrente de Claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben monitorear los electrocardiogramas en busca de prolongación del QT durante la coadministración de Claritromicina con estos fármacos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitoreados durante la terapia con Claritromicina.

Existen informes posteriores a la comercialización de hipoglucemia con la administración concomitante de Claritromicina y disopiramida. Por consiguiente, deben controlarse los niveles de glucosa en sangre durante la administración concomitante de Claritromicina y disopiramida.

Hipoglucemiantes/Insulina por vía oral

En ciertos fármacos hipoglucemiantes como la nateglinida y la repaglinida, puede producirse una inhibición de la enzima CYP3A por parte de la Claritromicina, lo que podría causar hipoglucemia en caso de uso concomitante. Se recomienda llevar a cabo un seguimiento cuidadoso de la glucosa.

Omeprazol

Se administró Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de omeprazol

aumentaron ($C_{\text{máx}}$, 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 en 24 horas fue de 5,2 cuando se administró únicamente omeprazol y de 5,7 cuando se coadministró omeprazol con Claritromicina.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los ACOD dabigatrán y edoxabán son sustratos del transportador de eflujo P-gp. El rivaroxabán y el apixabán son metabolizados a través del CYP3A4 y también son sustratos de la P-gp. Se recomienda tener precaución cuando se coadministre Claritromicina con estos agentes, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia (véase la sección 4.4).

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa son metabolizados, al menos en parte, por el CYP3A, y el CYP3A puede ser inhibido si se administra concomitantemente Claritromicina. La coadministración de Claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo produciría probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. La reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo debe ser considerada cuando estos fármacos se coadministran con Claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los estudios clínicos indican que se produjo un aumento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina al administrar cualquiera de estos fármacos concomitantemente con Claritromicina. Puede ser necesario considerar la reducción de la dosis.

Tolterodina

La principal vía de metabolización de la 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 de metabolización identificada es a través del CYP3A. En este subgrupo de la población, la inhibición del CYP3A da lugar a concentraciones séricas de tolterodina significativamente más elevadas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores del CYP3A, como la Claritromicina en la población de metabolizadores deficientes del CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Al coadministrar midazolam con tabletas de Claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces tras la administración intravenosa de midazolam. Si se coadministra midazolam intravenoso con Claritromicina, se debe supervisar de cerca al paciente para así poder ajustar la dosis. La administración de midazolam por vía oromucosa, la cual podría eludir la eliminación presistémica del fármaco, probablemente dará lugar a una interacción similar a la observada tras la administración intravenosa de midazolam en vez de por vía oral. Las mismas precauciones deberían aplicarse también a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por el CYP3A, incluyendo el triazolam y el alprazolam. En el caso de las benzodiazepinas que no dependen del CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable que se produzca una interacción clínicamente significativa con la Claritromicina.

Existen informes posteriores a la comercialización de interacciones farmacológicas y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) derivados del uso concomitante de Claritromicina y triazolam. Se sugiere supervisar al paciente en busca de un aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina

La colchicina es un sustrato tanto para el CYP3A como para el transportador de eflujo, la glicoproteína P (Pgp). Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben el CYP3A y la Pgp. Al administrar conjuntamente Claritromicina y colchicina, la inhibición de la Pgp y/o del CYP3A causada por Claritromicina puede dar lugar a un aumento de la exposición a colchicina (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, la glicoproteína P (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe la Pgp. Al administrar conjuntamente Claritromicina y digoxina, la inhibición de la Pgp causada por la Claritromicina puede provocar un aumento de la exposición a la digoxina. En el seguimiento posterior a la comercialización también se han registrado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían Claritromicina y digoxina de forma concomitante. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos compatibles con intoxicación por digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitoreadas mientras los pacientes estén recibiendo simultáneamente digoxina y Claritromicina.

Zidovudina

La administración oral simultánea de tabletas de Claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados con VIH puede dar lugar a una disminución de las concentraciones de zidovudina en estado estacionario. Dado que la Claritromicina parece interferir en la absorción de la zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede evitarse en gran medida escalonando las dosis de Claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece producirse en pacientes pediátricos infectados con VIH que toman Claritromicina en suspensión con zidovudina o didesoxiinosina. Esta interacción es poco probable si la Claritromicina se administra mediante infusión intravenosa.

Fenitoína y Valproato

Existen informes espontáneos o publicados sobre interacciones de los inhibidores del CYP3A, incluida la Claritromicina, con fármacos que no se cree que sean metabolizados por el CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos fármacos al administrarlos concomitantemente con Claritromicina. Se han registrado niveles séricos elevados.

Hidroxicloroquina y Cloroquina

Claritromicina debe emplearse con precaución en pacientes que reciben estos medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT, debido a su potencial para inducir arritmias cardíacas y acontecimientos cardiovasculares adversos graves.

Datos basados en observaciones han demostrado que la administración conjunta de azitromicina con hidroxycloroquina en pacientes con artritis reumatoide se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Debido a la posibilidad de un riesgo similar con otros macrólidos cuando se utilizan en combinación con hidroxycloroquina o cloroquina, se debe valorar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos antes de prescribir Claritromicina a cualquier paciente que tome hidroxycloroquina o cloroquina.

Interacciones farmacológicas bidireccionales

Atazanavir

Tanto Claritromicina como Atazanavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen pruebas de una interacción farmacológica bidireccional. La coadministración de Claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) multiplicó por 2 la exposición a Claritromicina y disminuyó en un 70% la exposición a 14-OH-Claritromicina, con un aumento del 28% del AUC de atazanavir. A causa de la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina, no debería ser necesario reducir la dosis en pacientes con funciones renales normales. En pacientes con función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min), la dosis de Claritromicina debe reducirse en un 50%. En pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe reducirse en un 75% utilizando una formulación de Claritromicina adecuada. Las dosis de Claritromicina superiores a 1000 mg al día no deben administrarse conjuntamente con inhibidores de la proteasa.

Bloqueadores de canales de calcio

Se recomienda tener precaución con la administración concomitante de Claritromicina y bloqueadores de los canales del calcio metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de Claritromicina y de bloqueantes 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 concomitantemente.

Itraconazol

Tanto Claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, lo que da lugar a una interacción farmacológica bidireccional. La Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que el itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de Claritromicina. Los pacientes que toman itraconazol y Claritromicina concomitantemente deben ser supervisados estrechamente para detectar signos o síntomas de aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto Claritromicina como Saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen pruebas de una interacción farmacológica bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos dio lugar a valores de AUC y C_{max} de saquinavir en estado estacionario que fueron un 177% y un 187% superiores a los observados con solo saquinavir.

Los valores AUC y C_{max} de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% superiores a los observados con solo Claritromicina. No es necesario un ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran conjuntamente durante un tiempo limitado utilizando las dosis/formulaciones objeto de estudio. Es posible que las observaciones de los estudios de interacciones farmacológicas realizados con la formulación de cápsula de gelatina blanda no sean representativas de los efectos observados con la cápsula de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones de los estudios de interacciones farmacológicas realizados con solo saquinavir pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia saquinavir/ritonavir.

Cuando se coadministra saquinavir con ritonavir, deben tenerse en cuenta los potenciales efectos de ritonavir en la Claritromicina (véase la sección 4.5: Ritonavir).

Se debe advertir a las pacientes que toman anticonceptivos orales que en caso de diarrea, vómitos o hemorragia intermenstrual existe la posibilidad de fallo del anticonceptivo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de Claritromicina durante el embarazo. De acuerdo con los resultados variables obtenidos en estudios con animales y la experiencia en seres humanos, no puede excluirse la posibilidad de efectos adversos en el desarrollo embrionario. Algunos estudios basados en la observación que evalúan la exposición a la Claritromicina durante el primer y segundo trimestre han informado de un aumento del riesgo de aborto espontáneo en comparación con la no utilización de antibióticos o la utilización de otros antibióticos durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas mayores con el uso de macrólidos, incluida la Claritromicina, durante el embarazo ofrecen resultados contradictorios. Por consiguiente, no se aconseja su uso durante el embarazo sin valorar cuidadosamente los beneficios en comparación con los riesgos (véase la sección 5.3).

Lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de Claritromicina durante el periodo de lactancia. La Claritromicina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha estimado que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibiría aproximadamente el 1,7% de la dosis de Claritromicina ajustada al peso materno.

Fertilidad

En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos nocivos (véase la sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre el efecto de la Claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden

producirse con el medicamento, antes de que los pacientes conduzcan o utilicen 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 la población adulta como en la pediátrica, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (véase el 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 siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de Claritromicina en tabletas de liberación inmediata, gránulos para suspensión oral, polvo para solución inyectable, tabletas de liberación prolongada y tabletas de liberación modificada.

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con la Claritromicina se indican por clase de sistema orgánico y frecuencia utilizando las siguientes convenciones: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia posterior a la comercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente cuando se ha podido evaluar la gravedad.

Clase de sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	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,
Sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitopenia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune			Reacción anafilactoide ¹ , hipersensibilidad	Reacción anafiláctica. angioedema
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³ ,	Trastorno psicótico, estado confusional ⁵ , despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía.

Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de conciencia ¹ , discinesia ¹ , mareo, somnolencia ⁵ , temblor.	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas de audición, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , electrocardiograma QT prolongado, 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 , estreñimiento, resequedad bucal, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de función hepática anormal	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, gamma-glutamilttransferasa aumentada ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Reacciones cutáneas adversas graves (por ejemplo, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis 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	Rabdomiólisis ^{2,6} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de la creatinina en la sangre ¹ , aumento de la urea en la sangre ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Flebitis en el punto de inyección ¹	Dolor en el punto de inyección ¹ , inflamación en el punto de inyección ¹	Malestar general ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Investigaciones			Relación albúmina-globulina anormal ¹ , fosfatasa alcalina sanguínea aumentada ⁴ , lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada ⁴	Índice internacional normalizado aumentado, tiempo de protrombina prolongado, color de la orina anormal.

¹ RAM registradas solo para la formulación de Polvo para Concentrado para Solución para Infusión

² RAM registradas solo en la formulación de tabletas de liberación prolongada.

³ RAM registradas solo para la formulación en gránulos para suspensión oral

⁴ RAM registradas solo en la formulación de tabletas de liberación inmediata.

^{5,6} Véase la sección c)

* Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se estima que la exposición de los pacientes a la Claritromicina supera los 1.000 millones de días de tratamiento.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

La flebitis en el punto de inyección, el dolor en el punto de inyección y la inflamación en el punto de inyección son específicos de la formulación intravenosa de Claritromicina.

En algunos de los informes de rabdomiólisis, se administró Claritromicina concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (véase la sección 4.3 y 4.4).

Existen informes posteriores a la comercialización de interacciones farmacológicas y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) derivados del uso concomitante de Claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorear al paciente para detectar un aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC (véase la sección 4.5).

Se han notificado casos inusuales de tabletas de Claritromicina de liberación prolongada en las heces, muchos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal acortados. En varios informes, los residuos de tabletas se han producido en el contexto de diarrea. Se recomienda que los pacientes que presenten residuos de tabletas en las heces y no mejoren su estado de salud cambien a una formulación diferente de Claritromicina (por ejemplo, suspensión) o a otro antibiótico.

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inmunocomprometidos (véase la sección e).

d. Poblaciones pediátricas

Se han realizado ensayos clínicos con Claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deberían hacer uso de Claritromicina suspensión pediátrica.

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

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunocomprometidos

En los pacientes con SIDA y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de Claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo resultaba difícil distinguir los eventos adversos posiblemente asociados a la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o de enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia por pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg y 2000mg de Claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastornos auditivos, elevaciones de la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y de la Transaminasa Glutámico Pirúvica Sérica (SGPT). Otros eventos de baja frecuencia fueron disnea, insomnio y resequedad bucal. Las incidencias fueron comparables en los pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero en general fueron entre 3 y 4 veces más frecuentes en los pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4000 mg de Claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos, las evaluaciones de los valores de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para la prueba especificada. De acuerdo con estos criterios, entre el 2% y el 3% de los pacientes que recibieron 1000 mg o 2000 mg diarios de Claritromicina presentaron niveles gravemente anormales de SGOT y SGPT y recuentos anormalmente bajos de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes en estos dos grupos de dosis también presentaron niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre. Se observó una incidencia ligeramente superior de valores anormales en los pacientes que recibieron 4000 mg diarios para todos los parámetros, a excepción de los glóbulos blancos.

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 de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pv.peru@abbott.com.

4.9. Sobredosis

Los informes indican que la ingesta de grandes cantidades de Claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de Claritromicina y presentó alteraciones de su estado mental, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de apoyo. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de Claritromicina se vean afectados de forma significativa por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, macrólido.

Código ATC: J01FA09

Modo de acción:

Claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los antibióticos macrólidos. Esta sustancia ejerce su acción antibacteriana uniéndose selectivamente a la subunidad ribosómica 50s de las bacterias susceptibles, impidiendo la translocación de los aminoácidos activados. Inhibe la síntesis proteica intracelular de las bacterias susceptibles.

El metabolito 14-hidroxi de la Claritromicina, un producto del metabolismo del fármaco original,

también tiene actividad antimicrobiana. El metabolito es menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, incluido *Mycobacterium spp.* Una excepción es *Haemophilus influenzae*, donde el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto original.

Claritromicina también actúa como bactericida contra varias cepas bacterianas.

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

Bacterias grampositivas: *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina); *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos del grupo A); estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Bacterias gramnegativas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Micoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Otros organismos: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobios: *Bacteroides fragilis* sensible a los macrólidos; *Clostridium perfringens*; especies de *Peptococcus*; especies de *Peptostreptococcus*; *Propionibacterium acnes*.

La Claritromicina también actúa como bactericida contra varias cepas bacterianas. Estos organismos incluyen *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* y especies de *Campylobacter*.

Valores críticos para las pruebas de sensibilidad

El Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos, (EUCAST) ha establecido los criterios interpretativos de concentración inhibitoria mínima (MIC) para las pruebas de sensibilidad a claritromicina listadas en el siguiente cuadro:

Organismos	Puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CMI) (mg/l)	
	Susceptible (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Campylobacter jejuni</i> and <i>C. coli</i>	Nota ¹	Nota ¹
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nota ²	Nota ²
<i>Helicobacter pylori</i>	0.25	0.25
<i>Kingella kingae</i>	0.5 ³	0.5 ³
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 ⁴	0.25 ⁴
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 ⁵	1 ⁵
<i>Streptococcus groups A, B, C and G</i>	0.25 ⁶	0.25 ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25 ⁷	0.25 ⁷
<i>Viridans group streptococci</i>	IE*	IE*
* "IE" cuando no hay pruebas suficientes de que una bacteria o un grupo de bacterias u hongos sean un buen objetivo para la terapia con una sustancia activa determinada; 1. La susceptibilidad a la azitromicina y la claritromicina se puede inferir a partir de la eritromicina. 2. La evidencia clínica de la eficacia de los macrólidos en las infecciones respiratorias por <i>H. influenzae</i> es contradictoria debido a las altas tasas de curación espontánea. Si fuera necesario probar algún macrólido contra esta especie, se deben utilizar los valores de corte epidemiológicos (ECOFF) para detectar cepas con resistencia adquirida. Los ECOFF para cada agente son: azitromicina 4 mg/L, claritromicina 32 mg/L, eritromicina 16 mg/L y telitromicina 8 mg/L. No hay suficientes datos disponibles para establecer un ECOFF para la roxitromicina.		

3. La susceptibilidad se puede inferir a partir de la susceptibilidad a la eritromicina.
4. La eritromicina se puede utilizar para detectar la resistencia a los macrólidos en *Moraxella catarrhalis*. Los aislamientos clasificados como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina. Los aislamientos clasificados como resistentes deben analizarse para determinar su susceptibilidad a agentes individuales o deben notificarse como resistentes.
5. La eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en estafilococos. Los aislamientos clasificados como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina. Los aislamientos clasificados como resistentes deben analizarse para determinar su susceptibilidad a agentes individuales o deben notificarse como resistentes.
6. La eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en los grupos A, B, C y G de *Streptococcus*. Los aislamientos clasificados como susceptibles pueden notificarse como susceptibles a la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina. Los aislamientos clasificados como resistentes deben analizarse para determinar su susceptibilidad a agentes individuales o deben notificarse como resistentes.
7. La eritromicina puede utilizarse para detectar la resistencia a los macrólidos en *Streptococcus pneumoniae*. Los aislamientos clasificados como sensibles pueden notificarse como sensibles a la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina. Los aislamientos clasificados como resistentes deben analizarse para determinar su susceptibilidad a agentes individuales o notificarse como resistentes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La Claritromicina se absorbe rápidamente y bien en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La 14(R)-hidroxycaritromicina, microbiológicamente activa, se forma por metabolismo de primer paso. La Claritromicina puede administrarse sin tener en cuenta las comidas, ya que los alimentos no afectan al grado de biodisponibilidad. Los alimentos retrasan ligeramente el inicio de la absorción de la Claritromicina y la formación del metabolito 14-hidroxi. Aunque la farmacocinética de la Claritromicina no es lineal, el estado estacionario se alcanza a los 2 días de su administración. La 14-hidroxiClaritromicina es el principal metabolito urinario y representa entre el 10-15% de la dosis. La mayor parte de la dosis restante es eliminada a través de las heces, principalmente por vía biliar. En las heces se recupera entre un 5 y un 10% del fármaco original.

La Claritromicina proporciona concentraciones tisulares que son varias veces superiores al nivel de fármaco circulante. Se han encontrado niveles elevados de Claritromicina tanto en el tejido amigdalár como en el pulmonar. La Claritromicina penetra en el líquido del oído medio en concentraciones superiores a las del suero. La Claritromicina se une en un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

Claritromicina 250mg/5mL Gránulos para suspensión oral no contiene tartrazina ni otros colorantes azoicos, lactosa o gluten.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los valores de DL₅₀ oral aguda para una suspensión de claritromicina administrada a ratones de 3 días de edad fueron 1290 mg/kg para los machos y 1230 mg/kg para las hembras. Los valores de DL₅₀ en ratas de 3 días de edad fueron de 1330 mg/kg para los machos y 1270 mg/kg para las hembras. A modo de comparación, la DL₅₀ de claritromicina administrada por vía oral es de aproximadamente 2700 mg/kg para ratones adultos y de aproximadamente 3000 mg/kg para ratas adultas. Estos resultados son consistentes con otros antibióticos del grupo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos en que la DL₅₀ es generalmente más baja en animales jóvenes que en adultos.

Tanto en ratones como en ratas, se redujo el peso corporal, o se suprimió su aumento, y el comportamiento de succión y los movimientos espontáneos se deprimieron durante los primeros días después de la administración del fármaco. La necropsia de los animales que

murieron reveló pulmones de color rojizo oscuro en ratones y alrededor del 25% de las ratas; También se observó que las ratas tratadas con 2197 mg/kg o más de una suspensión de claritromicina tenían una sustancia rojiza-negra en los intestinos, probablemente debido a la hemorragia. Se consideró que la muerte de estos animales se debía al debilitamiento resultante de un comportamiento de succión deprimido o sangrado de los intestinos.

Ratas pre-destete (5 días de edad) se les administró una formulación de suspensión de claritromicina durante dos semanas a dosis de 0, 15, 55 y 200 mg/kg/día. Los animales del grupo de 200 mg/kg/día había disminuido sus aumentos de peso corporal, disminuyeron los valores medios de hemoglobina y hematocrito, y aumentaron el peso relativo medio de los riñones en comparación con los animales del grupo control. También se observó una degeneración vacuolar multifocal mínima o leve del epitelio del conducto biliar intrahepático relacionada con el tratamiento y una mayor incidencia de lesiones nefríticas en los animales de este grupo de tratamiento. La dosis "sin efectos tóxicos" para este estudio fue de 55 mg/kg/día.

Se realizó un estudio de toxicidad oral en el que se administró a ratas que no han alcanzado la madurez una suspensión de claritromicina (gránulos para suspensión) durante 6 semanas a dosis diarias de 0, 15, 50 y 150 mg base/kg/día. No se produjeron muertes y el único signo clínico observado fue la salivación excesiva de algunos de los animales a la dosis más alta de 1 a 2 horas después de la administración durante las últimas 3 semanas de tratamiento. Las ratas del grupo de dosis de 150 mg/kg tuvieron un peso corporal medio más bajo durante las tres primeras semanas, y se observó que los valores medios de albúmina sérica disminuyeron y aumentaron el peso relativo medio del hígado en comparación con los controles. No se encontraron cambios histopatológicos macroscópicos o microscópicos relacionados con el tratamiento. Una dosis de 150 mg/kg/día produjo una ligera toxicidad en las ratas tratadas y se consideró que la "dosis sin efecto" era de 50 mg/kg/día.

Los perros beagle juveniles, de 3 semanas de edad, fueron tratados por vía oral diariamente durante cuatro semanas con 0, 30, 100 o 300 mg/kg de claritromicina, seguidos de un período de recuperación de 4 semanas. No ocurrieron muertes y no se observaron cambios en el estado general de los animales. La necropsia no reveló anomalías. Tras el examen histológico, se observó depósito de grasa de hepatocitos centrolobulillares e infiltración celular de áreas portales mediante microscopía óptica y un aumento de las gotas de grasa hepatocelular mediante microscopía electrónica en el grupo de dosis de 300 mg/kg. Se consideró que la dosis tóxica en perros beagle juveniles era superior a 300 mg/kg y la dosis "sin efecto" de 100 mg/kg.

Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad

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

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas hembra han demostrado que una dosis diaria de 150 mg/kg/día (dosis más alta sometida a prueba) no causó 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 cynomolgus no lograron demostrar ninguna teratogenicidad de claritromicina a las dosis más altas analizadas hasta 1,5, 2,4 y 1,5 veces la MRHD en mg/m² en las especies respectivas. Sin embargo, un estudio similar en ratas Sprague-Dawley indicó una baja incidencia (6%) de anomalías cardiovasculares que parece deberse a la expresión

espontánea de cambios genéticos. Dos estudios con ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de paladar hendido a ~5 veces la MRHD en mg/m² para un individuo de 60 kg. En los monos se observó pérdida embrionaria, pero solo a concentraciones de dosis que eran claramente tóxicas para las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dióxido de silicio, Azúcar, Goma xanthan, Sorbato de potasio, Ácido cítrico anhidro, Dióxido de titanio, Sabor frutal, Maltodextrina, Carbopol 974P, Povidona, Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, Aceite de castor.

6.2. Incompatibilidades

Ninguno conocido.

6.3. Periodo de validez

No consumir después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

6.4. Condiciones de almacenamiento

Mantener fuera del alcance de los niños.

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Conservar en su empaque original.

Instrucciones para la reconstitución

Llenar el vasito con agua hasta la marca de 26 mL, agregarla al frasco y agitar fuertemente. Así, el medicamento quedara listo para su uso.

Una vez preparada la suspensión conservar a temperatura ambiente.

Desechar el sobrante después de dos semanas de su preparación.

Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones

Después de la reconstitución, almacenar a temperatura ambiente.

Desechar el sobrenadante después de dos semanas de su preparación.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

(UK: Klaricid Paediatric Suspension 250 mg/5mL; Revisión: Febrero 2024)

FARMINDUSTRIA S.A.

Teléfono 221-2100

pv.peru@abbott.com