1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLARITROMICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Macrólidos.
Código ATC: J01FA09.

3.1. Farmacodinamia

Es un antibiótico macrólido semisintético con actividad bacteriostática. En patógenos sensibles se une a la subunidad ribosomal 50S, impidiendo la translocación del aminoacil ARN de transferencia y, con ello, la síntesis de proteínas.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Streptococcus pyogenes.

Gram (-): Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori y Moraxella catarrhalis.

Otros microorganismos: Mycobacterium avium complex, Mycoplasma pneumoniae y Chlamydophila pneumoniae

3.2. Farmacocinética

Absorción
Luego de su administración por vía oral la claritromicina se absorbe en un 50 - 55% el tracto gastrointestinal y sufre un intenso metabolismo de primer paso, dando lugar a un metabolito (14-hidroxilaritromicina) con actividad antibacteriana comparativamente igual o algo menor que la de del compuesto original. La presencia de alimentos en el tubo digestivo retrasa ligeramente la absorción, pero no su magnitud.
Distribución
Se une a proteínas plasmáticas en un 42 - 72% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, generando en algunos órganos concentraciones superiores a las plasmáticas. Difunde en pequeñas cantidades a la leche materna.

Biotransformación

Se metaboliza en el hígado por N-desalquilación, oxidación e hidroxilación estereoespecífica en la posición C-14. Un 20 - 30% de la dosis administrada se excreta en la orina como claritromicina intacta (junto a un 10 - 15% como metabolito) y el resto por heces. La vida media de eliminación varía con la dosis administrada, indicativo de un metabolismo saturable (farmacocinética no lineal). Con la administración múltiple de dosis orales de 250 mg cada 8 - 12 horas la vida media de la claritromicina es de 3 - 4 horas y la del metabolito activo 5 - 6 horas. Cuando la dosis se eleva a 500 mg los valores se incrementan a 5-7 horas para claritromicina y a 7 - 9 horas para el metabolito.

Eliminación

Un 38% de la dosis administrada se excreta con la orina (18% como droga intacta) y el resto por heces. La vida media de eliminación varía con la dosis administrada, indicativo de un metabolismo saturable (farmacocinética no lineal).

Con la administración múltiple de una dosis oral de 250 mg cada 12 horas la vida media es de 3 - 4 horas y la del metabolito activo 5 - 6 horas; y cuando la dosis se eleva a 500 mg se registran valores de 4,5 - 4,8 horas para claritromicina y de 7 - 8,7 horas para el metabolito. En pacientes con deterioro de la función renal se incrementan.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina. Los estudios de mutagenicidad resultaron negativos.

Los estudios de toxicidad reproductiva en monos con dosis orales equivalentes a 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) y en conejos con una dosis IV 17 veces menor que la DMRH por vía oral, revelaron una incidencia elevada de abortos espontáneos.

Los ensayos de teratogenicidad con claritromicina mostraron una incidencia pequeña de anomalías cardiovasculares congénitas en ratas con dosis que generaban niveles de exposición sistémica 2 veces superiores a los producidos por la DMRH. En ratones con una exposición igual a 17 veces la causada por la DMRH se reportó paladar hendido y en monos con dosis de claritromicina equivalentes a la DMRH hubo retardo del crecimiento fetal.

Los estudios de fertilidad no revelaron trastornos o alteraciones de la capacidad reproductiva de los animales

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina.
Tratamiento de la infección producida por *Helicobacter pylori*.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis por vía oral e IV son las mismas. La vía de administración será determinada por el médico tratante según la edad y la condición clínica del paciente.

Adultos y niños mayores de 12 años

250 - 500 mg, cada 12 horas

Niños de 6 meses a 12 años

7,5 mg/kg (máximo 500 mg), cada 12 horas.

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y deberá mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa y evidencia de erradicación microbiológica

5.2. Dosis máxima

Adultos y niños: 1 g/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis (oral o IV) con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 30 mL/min. En estos pacientes se debe reducir la dosis usual en un 50%, o mantener la dosis usual, pero duplicando el intervalo de dosificación.

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (en kg) x } (140 - \text{edad})}{72 \text{ x creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = 0{,}85 \text{ x valor calculado para hombres}$$

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que coexista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 30 mL/min.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 30 mL/min.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral

Tabletas o comprimidos convencionales o recubiertos, incluyendo formas de liberación modificada: Administrar por vía oral con agua con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.
Granulado o polvo para suspensión oral: Reconstituir con agua y comenzar a usar de inmediato. La estabilidad de la formulación luego de reconstituida será la que señale el fabricante en el prospecto del producto. No refrigerar. Agitar siempre antes de usar para homogeneizar la suspensión. Administrar con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

Vía intravenosa

Reconstituir el liofilizado de 500 mg de claritromicina con 10 mL de agua estéril para inyección, diluir con solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible hasta una concentración final de 2 mg/mL y administrar mediante infusión IV lenta en un período no menor de 60 minutos.
No administrar en bolo IV o por vía intramuscular.

Tras reconstituir y diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución final resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal.
Frecuencia no conocida*: Colitis pseudomembranosa, erisipelas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia, neutropenia[4], trombocitemia[3], eosinofilia[4].
Frecuencia no conocida*: Agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica[1], hipersensibilidad.
Raras: Anafilaxia, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Pérdida del apetito, anorexia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Insomnio.
Poco frecuentes: Ansiedad, nerviosismo[3].
Frecuencia no conocida*: Trastorno psicótico, estado confusional, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Disgeusia, cefalea.
Poco frecuentes: Pérdida de conciencia[1], discinesia[1], mareo, somnolencia, temblor.
Frecuencia no conocida: Ageusia, convulsiones, parestesia, parosmia, anosmia.

Trastornos oculares
Frecuencia no conocida*: Alteración visual y visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Vértigo, audición alterada, acufenos.
Frecuencia no conocida*: Pérdida de audición.

Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: Paro cardíaco[1], fibrilación auricular[1], prolongación del intervalo QT en electrocardiograma, extrasístoles[1], palpitaciones.
Frecuencia no conocida*: Torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.

Trastornos vasculares
Frecuentes: Vasodilatación[1].
Frecuencia no conocida*: Hemorragia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1].

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal.
Poco frecuentes: Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia, proctalgia.
Frecuencia no conocida*: Pancreatitis, decoloración de dientes y lengua.

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Prueba anormal de la función hepática.

Poco frecuentes: Colestasis[4], hepatitis[4], aumento de la alanino aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa[4].
Frecuencia no conocida*: Fallo hepático, ictericia hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción, hiperhidrosis.
Poco frecuentes: Dermatitis ampollar[1], prurito, urticaria, erupción maculopapular.
Frecuencia no conocida*: Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2].
Frecuencia no conocida*: Rabdomiólisis[2], miopatía.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Aumento de creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo.
Frecuencia no conocida*: Nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Candidiasis vaginal.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos
Frecuentes: Flebitis y dolor en el sitio de la inyección.
Poco frecuentes: Astenia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Flebitis en el lugar de la inyección[1].
Frecuentes: Dolor en el lugar de la inyección[1], inflamación en el lugar de la inyección[1].
Poco frecuentes: Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor de pecho[4], escalofríos[4], fatiga[4].

Exploraciones complementarias
Poco frecuentes: Relación de albúmina globulina anormal[1], aumento de la fosfatasa alcalina en sangre[4], aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre[4].
Frecuencia no conocida*: Indice Internacional normalizado aumentado, prolongación del tiempo de protrombina, coloración anormal de la orina.

[1] RAM notificadas solo para la formulación de polvo para solución inyectable.
[2] RAM informadas solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada.
[3] Reacciones adversas notificadas solo para los gránulos para la formulación de suspensión oral.
[4] Reacciones adversas notificadas solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata.

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

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban recibiendo claritromicina y cisaprida concomitantemente. Esto puede producir una prolongación del QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". Se han observado efectos similares en pacientes tomando claritromicina y pimozida concomitantemente.

Se ha notificado que los macrólidos pueden alterar el metabolismo de terfenadina, dando lugar a un incremento de los niveles de terfenadina, que han sido asociados ocasionalmente con arritmias cardiacas como prolongación QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". En un estudio llevado a cabo en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina dio lugar a un aumento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y a una prolongación del intervalo QT, que no condujo a ningún efecto clínicamente relevante. Se han observado efectos similares en la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Notificaciones post-comercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado a toxicidad ergótica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.

La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada.

Midazolam oral

Cuando se coadministró midazolam con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral

de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicada.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)
El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado dado que estas estatinas se metabolizan extensamente por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta sus concentraciones plasmáticas, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede interrumpir, se debe suspender el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir las dosis más bajas registradas de estatinas. Se debe considerar que el uso de estatinas no es dependiente del metabolismo CYP3A (p. ej., fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.
La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas.

Efecto de otros medicamentos sobre claritromicina
Los inductores potentes del CYP3A (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina, lo que puede dar lugar a niveles subterapéuticos de claritromicina, y a una reducción de la eficacia. Además, puede ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos de los inductores de CYP3A lo que puede aumentar los niveles de la claritromicina debido a la inhibición del CYP3A (ver también la ficha técnica del inhibidor del CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifambutina y claritromicina resultó en un aumento y disminución, respectivamente, de los niveles séricos de éstas, seguida de un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o sospecha que los siguientes principios activos afectan a las concentraciones de claritromicina circulantes; puede ser necesario ajustar la dosis de claritromicina o considerar un tratamiento alternativo:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina
Los inductores potentes del sistema metabólico citocromo P-450 tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y, por lo tanto, disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras incrementan los niveles del metabolito 14-OH-claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto

terapéutico final se puede ver alterado durante el tratamiento concomitante con claritromicina y los inductores enzimáticos.

Etravirina
La exposición de claritromicina se redujo con etravirina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina, se incrementaron. Esto es debido a que el 14-OH-claritromicina reduce la actividad del Complejo *Mycobacterium avium* (CAM), la mayor parte de la actividad de este patógeno se puede ver alterada; por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento del CAM.

Fluconazol
La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a elevaciones en las concentraciones mínimas medias en estado de equilibrio (C_{min}) de claritromicina y en el área bajo la curva (AUC) de 33% y 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 es necesario un ajuste de dosis de claritromicina.

Ritonavir
Un estudio farmacocinético ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas resulta en una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La $C_{máx}$ de claritromicina aumenta un 31%, Cmin aumenta un 182% y AUC aumenta un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observa una inhibición completa esencial de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la gran ventana terapéutica para claritromicina, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: para pacientes con CL_{CR} de 30 a 60 mL/min la dosis de claritromicina se debe reducir al 50%. En pacientes con un CL_{CR} < 30 mL/min la dosis de claritromicina se debe disminuir un 75%. Las dosis de claritromicina superiores a 1 mg/día no se deben coadministrar con ritonavir.
Se deben considerar reducciones de dosis semejantes en pacientes con función renal reducida cuando ritonavir se usa como inductor farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo azatanavir y saquinavir (ver sección más abajo "Interacciones con otros medicamentos bidireccionales").

Efecto de claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en el citocromo CYP3A
La administración concomitante de claritromicina, conocido inhibidor del CYP3A, y un medicamento metabolizado principalmente por el CYP3A, se puede asociar a elevaciones en las concentraciones de éste que podría incrementar o prolongar tanto

los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante. El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que reciben los sustratos de CYP3A astemizol cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo de centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa, metabolizados principalmente por CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor y ranolazina.

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos conocidos como sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) y/o si el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima.
Se pueden considerar ajustes de dosis y cuando sea posible, las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A se deben controlar de cerca en pacientes que reciben al mismo tiempo claritromicina. Los fármacos o clases de fármacos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es completa) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orales (p.ej., warfarina, rivaroxaban, apixaban), antipsicóticos atípicos (p.ej., quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina. Medicamentos que interactúan mediante mecanismos similares a través de otras isoenzimas del citocromo P-450 incluyen: fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Se han notificado casos de "torsades de pointes" en pacientes a los que se ha administrado concomitantemente claritromicina con quinidina o disopiramida. Se deberá monitorizar el electrocardiograma para detectar prolongaciones del QT durante la coadministración de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles plasmáticos de quinidina y disopiramidina se deben vigilar durante el tratamiento con claritromicina.

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

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus

El uso concomitante de claritromicina oral y ciclosporina o tacrolimus ha dado lugar a un aumento de más del doble de los niveles la C_{min} de ambos, ciclosporina y tacrolimus. Se esperan efectos similares en el caso de sirolimus. Al inicio del tratamiento con claritromicina, en pacientes que ya estén recibiendo alguno de estos agentes inmunosupresores, ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, se deberán monitorizar

cuidadosamente los niveles plasmáticos y disminuir las dosis adecuadamente. Cuando se suspenda el tratamiento con claritromicina en estos pacientes, se deberán vigilar estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus por si fuera necesario de nuevo reajustar la dosis.

Anticoagulantes orales (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán).
El uso de claritromicina en pacientes tomando warfarina puede potenciar los efectos de warfarina.

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)
El anticoagulante oral de acción directa dabigatrán es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan por el CYP3A4 y también son sustratos de gp-P. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia. El tiempo de protrombina se debe monitorizar frecuentemente en estos pacientes.

Agentes hipoglucémicos orales/insulina
Cuando se administran concomitantemente claritromicina con ciertos hipoglucemiantes, como nateglinida y repaglinida, pueden dar lugar a la inhibición de la enzima CYP3A y causar hipoglucemia. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa.

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

Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo
Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa se metabolizan, en parte, por el CYP3A, y CYP3A se puede inhibir por la administración concomitante con claritromicina. La administración concomitante de claritromicina con sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo puede resultar muy probablemente en un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. La reducción de las dosis de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo se debe considerar cuando se administran junto a claritromicina.

Teofilina, carbamazepina
Resultados de estudios clínicos indican que hay un aumento modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$), de los niveles de teofilina o carbamazepina circulante, cuando cualquiera de esos medicamentos se administra junto a claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

Tolterodina
La ruta principal de metabolismo de tolterodina es mediante la vía de la isoforma 2D6 del citocromo P-450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto poblacional desprovisto de CYP2D6, la ruta metabólica identificada fue la vía CYP3A. En este subgrupo de población, la inhibición del CYP3A resulta en valores séricos significativamente más altos de tolterodina. Una reducción en la dosis de tolterodina puede ser necesaria en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores lentos de CYP2D6.

Triazolobenzodiacepinas (p. ej. alprazolam, midazolam, triazolam)
Cuando midazolam se administró concomitantemente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam se incrementó en 2,7 veces tras la administración intravenosa de midazolam; y en 7 veces tras la administración oral. La administración concomitante de claritromicina y midazolam oral se debería evitar. Si midazolam intravenoso se administra junto con claritromicina, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente para permitir el ajuste de dosis. La administración de la sustancia activa midazolam por vía oromucosa, que puede evitar la eliminación presistémica de la sustancia activa, probablemente de como resultado una interacción similar a la observada después de la administración intravenosa de midazolam en lugar de la administración oral. Se deben aplicar las mismas precauciones a otras benzodiacepinas que se metabolizan por el CYP3A4, especialmente triazolam y alprazolam. Para benzodiazepinas no dependientes de esta vía para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable que se produzca una interacción clínicamente relevante.

Existen notificaciones post comercialización de interacciones entre medicamentos y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (p.ej., somnolencia y confusión), con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere la monitorización de los pacientes para controlar el posible aumento de efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos
Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente con aminoglucósidos.

Colchicina
Colchicina es un sustrato del CYP3A y del transportador glicoproteína P (gpP). Claritromicina y otros macrólidos inhiben al CYP3A y a la gpP. Cuando claritromicina se administra junto a colchicina, la inhibición de la gpP y/o CYP3A por claritromicina puede conducir a una exposición elevada a la colchicina.

Digoxina
Se sabe que digoxina es un sustrato para el transportador glicoproteína. Claritromicina

es conocida como inhibidor gpP. Cuando se administran concomitantemente claritromicina y digoxina, la inhibición de gpP por claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición de digoxina. Se ha reportado en la vigilancia post-autorización, concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina y digoxina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos debido a la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorizar cuidadosamente mientras los pacientes reciban digoxina y claritromicina concomitantemente.

Zidovudina

La administración oral simultánea de comprimidos de claritromicina y zidovudina en pacientes adultos infectados por el VIH puede reducir las concentraciones de zidovudina en estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina oral administrada de forma concomitante, esta interacción se puede evitar mediante el escalonado de las dosis de claritromicina y zidovudina, permitiendo un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece tener lugar en pacientes pediátricos infectados por el VIH que tomen claritromicina suspensión con zidovudina o didesoxinosina. Cuando claritromicina se administra por perfusión intravenosa es improbable que se produzca esta interacción.

Fenitoína y valproato

Se han notificados casos espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina, con medicamentos que se cree no son metabolizados por el CYP3A (p. ej., fenitoína y valproato). Se recomienda la determinación de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren conjuntamente con claritromicina. Se han notificado aumentos en los valores séricos.

Otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglucósidos

En el caso de administración conjunta de claritromicina con otros medicamentos ototóxicos, especialmente aminoglucósidos, se debería llevar a cabo la monitorización de las funciones vestibular y auditiva durante el tratamiento y tras el mismo.

Interacciones entre medicamentos bidireccionales

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen evidencias de una interacción bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) resultó en un incremento de dos veces en la exposición de claritromicina y un descenso del 70% de exposición de 14-OH-claritromicina; con un incremento del 28% en el AUC de atazanavir. Debido al ancho margen terapéutico de claritromicina, no es necesario una redución de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 mL/min), la dosis de claritromicina se debe reducir al 50%. Para aquellos pacientes con un aclaramiento de

creatinina < 30 mL/min, la dosis de claritromicina se reducirá en un 75%, utilizando para ello una formulación de claritromicina adecuada. Dosis de claritromicina superiores a 1000 mg/día no deben ser administradas junto a inhibidores de la proteasa.

Bloqueantes de los canales de calcio

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

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores del CYP3A, y dan lugar a una interacción bidireccional. Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede incrementar los niveles plasmáticos de claritromicina. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente para detectar posibles signos o síntomas de un aumento o prolongacion en el efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores del CYP3A, y existen evidencias de una interacción bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con saquinavir (cápsulas blandas, 1.200 mg tres veces al día) en 12 voluntarios sanos resultó en valores de AUC y $C_{máx}$ para saquinavir en el estado de equilibrio de 177% y 187% superiores a aquellos encontrados con el uso de saquinavir solo. Los valores de AUC y $C_{máx}$ para claritromicina fueron aproximadamente un 40% superiores a los encontrados en el uso de claritromicina sola. No se requiere un ajuste de las dosis cuando ambos medicamentos se administran juntos durante un periodo de tiempo limitado, a las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones llevadas a cabo en estudios de interacción con el uso de saquinavir en formulación de cápsulas blandas pueden no ser representativas de los efectos de saquinavir en forma de cápsula dura. Las observaciones llevadas a cabo en estudios de interacción con el uso de saquinavir por si solo, pueden no ser representativas de los efectos de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra concomitantemente con ritonavir, se deben tener en consideración los potenciales efectos de ritonavir sobre claritromicina.

Verapamilo

Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que lo toman en conjunto.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración. Debe ser usada en pacientes hospitalizados y bajo la supervisión del médico.

El uso de claritromicina se ha asociado a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, torsión de puntas (torsades de pointes) y arritmias cardíacas potencialmente fatales. Los pacientes con mayor riesgo incluyen aquellos con cardiopatía preexistente, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podría contribuir a su ocurrencia. Por ello, se debe evitar su uso en pacientes con antecedentes o presencia de alteraciones cardiacas (arritmias ventriculares, bradicardia, prolongación del intervalo QT, enfermedad isquémica y/o insuficiencia cardiaca) o condiciones potencialmente arritmogénicas (hipopotasemia o hipomagnesemia no compensadas), así como su combinación con otros agentes con efectos cardíacos similares. Los pacientes de edad avanzada resultan particularmente susceptibles a la posibilidad de dicha reacción.

En terapias con claritromicina se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática, en especial en pacientes con enfermedades subyacentes y/o medicación concomitante. Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función hepática y, ante la sospecha o evidencia de alguna alteración, suspender de inmediato su administración.

Dado que se han reportado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de macrólidos, se debe considerar dicha posibilidad con la claritromicina ante la ocurrencia de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo.

La administración de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado a toxicidad aguda por ergot (ergotismo) con manifestaciones de vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo sistema nervioso central. Se debe evitar el uso concomitante.

Su uso en combinación con agentes inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (atorvastatina, simvastatina o lovastatina) se ha asociado con la ocurrencia de rabdomiólisis acompañada con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Se debe evitar el uso concomitante.

El uso prolongado del producto puede ocasionar el sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal y en ancianos

8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la claritromicina para el empleo durante el embarazo. A partir de los resultados variables obtenidos de los estudios con animales y la experiencia en humanos, no se puede descartar la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En algunos estudios observacionales de evaluación de la exposición a la claritromicina durante el primer y el segundo trimestre, se ha identificado un riesgo elevado de aborto en comparación con otros tratamientos antibióticos o la ausencia de tratamiento durante el mismo periodo. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas graves por el uso de macrólidos, entre ellos la claritromicina, ofrecen resultados contradictorios. Por consiguiente, no se aconseja el uso durante el embarazo sin una evaluación minuciosa de los beneficios frente a los riesgos.

8.3. Lactancia

Claritromicina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se estima que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibe alrededor de un 1,7% de la dosis de claritromicina ajustada al peso de la madre. Por tanto, se puede producir diarrea e infección por hongos en las membranas mucosas en el niño lactante, de modo que se puede tener que interrumpir la lactancia. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización. El beneficio para la madre se debe sospesar frente al posible riesgo del niño.

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos sobre el efecto de claritromicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de realizar estas actividades, se debe tener en cuenta que se pueden producir reacciones adversas como mareos, vértigo, confusión y desorientación. La alteración visual y la visión borrosa pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la claritromicina, a los componentes de la formulación o a otros antibióticos macrólidos.
Pacientes con antecedentes o presencia de trastornos de la función cardíaca (arritmias ventriculares, bradicardia, prolongación del intervalo QT, enfermedad isquémica y/o insuficiencia cardiaca grave) o desórdenes electrolíticos.
Combinación con medicamentos que prolongan el intervalo QT.
Combinación con ergotamina o dihidroergotamina.
Combinación con agentes inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (atorvastatina, simvastatina o lovastatina).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de claritromicina puede provocar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómito, náuseas y diarrea.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomienda practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. El fármaco absorbido no es removible por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. VIA ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.
INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.
ADVERTENCIAS:
Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.
El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

USO PEDIATRICO
VIA DE ADMINISTRACION: Oral.
INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.
ADVERTENCIAS:
Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula.
AGITE ANTES DE USAR

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

11.2. VIA PARENTERAL

USO HOSPITALARIO
VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.
INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.
ADVERTENCIAS:
Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis prescrita
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022