

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 250 mg comprimidos recubiertos EFG
CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 500 mg comprimidos recubiertos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido recubierto:	CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 250 mg comprimidos recubiertos EFG	CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 500 mg comprimidos recubiertos EFG
Claritromicina (D.O.E.)	250 mg	500 mg

Para excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos blancos de forma capsular (dosificación de 500 mg) y de forma redonda (dosificación de 250 mg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).

Adultos:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis.
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.
3. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como, foliculitis, celulitis y erisipela.
4. Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium kansasii*.
5. Prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 $\leq 50/\text{mm}^3$). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 $\leq 100/\text{mm}^3$.
6. Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera gástrica y duodenal.

Niños:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis estreptocócica.
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis y neumonías bacterianas.
3. Otitis media aguda.
4. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos.

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda que antes de prescribir claritromicina se consulten las guías sobre la prevalencia de resistencia local y se tenga en cuenta la práctica médica sobre la prescripción de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos y niños mayores de 12 años: 250 mg dos veces al día. En infecciones más severas, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños menores de 12 años: la dosis recomendada de claritromicina es de 7,5 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 500 mg dos veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen y de la gravedad de la infección. En el caso de faringitis estreptocócica será de 10 días en total.

Esta forma farmacéutica no es la adecuada para la administración de dosis inferiores a 250 mg ni para aquellos pacientes que tengan problemas en la deglución.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

- *Tratamiento:*

Claritromicina debe utilizarse conjuntamente con otros agentes antimicobacterianos. Para el tratamiento de las infecciones producidas por *Mycobacterium avium complex (MAC)*, las dosis recomendadas son:

Adultos: La dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día. Si no se observa respuesta clínica o bacteriológica en tres o cuatro semanas, se puede aumentar a 1.000 mg dos veces al día, si bien esta dosis está asociada con frecuentes efectos adversos gastrointestinales.

Niños: Aunque existen pocos datos del uso de claritromicina en niños con infecciones producidas por micobacterias, la dosis recomendada sería de 7,5 mg/kg dos veces al día, sin exceder la dosis para adultos en este tipo de infecciones.

El tratamiento con claritromicina puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico demostrable.

- *Profilaxis:*

En profilaxis de las infecciones producidas por *MAC*, la dosis recomendada en adultos es de 500 mg, dos veces al día.

Pacientes con úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori*:

Los tratamientos recomendados para la erradicación del *Helicobacter pylori* son:

- *Terapia triple:*

500 mg de claritromicina dos veces al día, 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día y 20 mg de omeprazol una vez al día, durante 10 días.

500 mg de claritromicina, 1.000 mg de amoxicilina y 20 mg de omeprazol administrados todos ellos dos veces al día durante 7 días.

Las tasas de erradicación de estas terapias triples son similares.

- *Terapia doble:*

500 mg de claritromicina tres veces al día, con 40 mg de omeprazol una vez al día durante 2 semanas. Para asegurar la cicatrización en pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se puede prolongar el tratamiento con 40 mg de omeprazol hasta 4 semanas.

La tasa de erradicación de las pautas triples es notablemente más elevada que la de la pauta doble.

Si tras el tratamiento el paciente sigue siendo *H. pylori* positivo, se valorará administrar otra pauta terapéutica o repetir el mismo tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad.

4.3 Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos y a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración conjunta de claritromicina con cisaprida, pimozida y terfenadina (ver 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como claritromicina se excreta principalmente por el hígado y por el riñón, deben tomarse precauciones en pacientes con trastornos de la función hepática, insuficiencia renal moderada o grave y ancianos.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros antibióticos del grupo de los macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Cuando claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *M. avium*, debe realizarse a los pacientes una audiometría previa al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes tratados con macrólidos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios clínicos realizados, se ha observado un incremento de los niveles séricos de teofilina o carbamazepina cuando se administran conjuntamente con claritromicina. Los pacientes que reciban estas asociaciones deberán ser sometidos a vigilancia médica y, en caso necesario, adecuar la dosificación.

Como ocurre con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el sistema citocromo P450, como por ejemplo warfarina, alcaloides ergotamínicos, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, fenitoína y ciclosporina, puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de los mismos. Cuando se administra claritromicina junto con digoxina, puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, por lo que se recomienda el control de éstos.

Se ha descrito que los macrólidos alteran el metabolismo de cisaprida, pimozida y terfenadina, provocando aumento de sus niveles séricos. Ocasionalmente, estos aumentos se han asociado con arritmias cardíacas tales como prolongación de intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsade de pointes* (véase Contraindicaciones). Se han observado efectos similares durante la administración conjunta de astemizol y otros macrólidos.

La administración oral conjunta de comprimidos de claritromicina y zidovudina en pacientes adultos infectados con VIH puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos.

Raras veces se ha descrito la aparición de rabdomiolisis cuando se administra concomitantemente claritromicina con inhibidores de HMG-CoA reductasa como lovastatina y simvastatina.

4.6 Embarazo y lactancia

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo.

Claritromicina se excreta por la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No existen datos de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos. Cuando se conduzca o se utilice maquinaria se debe tener en cuenta que claritromicina puede producir mareos.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas con la administración del fármaco han sido: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, diarrea y aumento transitorio de las enzimas hepáticas. Como ocurre con otros macrólidos, se ha descrito para claritromicina la aparición poco frecuente de disfunción hepática con aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis colestásica o hepatocelular, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y es

generalmente reversible. En casos excepcionales, se han comunicado insuficiencias hepáticas con desenlace fatal, generalmente asociados con enfermedades subyacentes graves o medicaciones concomitantes. Cuando se administra claritromicina conjuntamente con omeprazol, se ha descrito la aparición de una coloración reversible de la lengua. Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas y síndrome de Stevens-Johnson.

Se ha informado sobre la aparición de efectos adversos transitorios del sistema nervioso central, que van desde visión borrosa, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión, alucinaciones y psicosis; sin embargo no se ha establecido una relación causa/efecto.

Raras veces la administración de eritromicina se ha asociado con la aparición de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y *torsade de pointes* en pacientes con el intervalo QT prolongado.

También se ha descrito durante el tratamiento con claritromicina la aparición de glositis, estomatitis y moniliasis oral, así como pérdida de audición que normalmente es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes inmunodeprimidos con infecciones por micobacterias y tratados con dosis altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo, es difícil distinguir los efectos adversos asociados con claritromicina de los síntomas fundamentales de la enfermedad por VIH o de enfermedades subyacentes. En pacientes adultos, los efectos secundarios más frecuentes con dosis diarias de 1.000 y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, exantema, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteración de la audición y elevaciones de SGOT y SGPT. Con menor frecuencia, se observó la aparición de disnea, insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue similar en los pacientes tratados con 1.000 y 2.000 mg al día y 3 a 4 veces menor que la descrita en pacientes que recibieron dosis diarias de 4.000 mg de claritromicina.

Aproximadamente el 2-3% de los pacientes que recibieron dosis diarias de 1.000 ó 2.000 mg de claritromicina presentaron un aumento significativo de SGOT y SGPT, y descensos por debajo del límite normal de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes de estos dos grupos de dosificación presentó niveles elevados de BUN. Con la dosis de 4.000 mg/día, la incidencia de valores anormales fue ligeramente superior, excepto para el recuento de leucocitos.

4.9 Sobredosificación

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina, cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales.

Un paciente con historial de desórdenes bipolares ingirió 8 gramos de claritromicina y presentó un cuadro de alteración mental, comportamiento paranoico, hipokalemia e hipoxia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosificación deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén.

Los niveles de claritromicina no se ven afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos.

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal bacteriana y suprimiendo la síntesis proteica.

El metabolito 14-hidroxi-claritromicina tiene también actividad antibacteriana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la de la molécula original para la mayoría de los gérmenes, excepto para *H. influenzae* que es el doble.

Claritromicina es activa *in vitro* frente a:

Bacterias sensibles

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* meticilín sensibles
- *Streptococcus pyogenes* (0 – 31%)
- *Streptococcus pneumoniae* (1 – 57%)
- *Listeria monocytogenes*

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Legionella pneumophila*

Otros microorganismos:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Mycobacterias:

- *Mycobacterium leprae*
- *Mycobacterium kansasii*
- *Mycobacterium chelonae*
- *Mycobacterium fortuitum*
- *Mycobacterium avium complex* (MAC) formado por *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*.

La producción de beta-lactamasas no debe tener efecto en la actividad de claritromicina.

Bacterias resistentes

Los datos *in vitro* indican que los siguientes microorganismos no son sensibles a claritromicina: enterobacterias, *Pseudomonas spp.* y bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa.

Resistencias

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus* resistentes a meticilina y oxacilina son resistentes a claritromicina.

Se han descrito para los macrólidos resistencias en distinto grado para gérmenes habitualmente implicados en las infecciones del tracto respiratorio incluyendo faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía. Dado que la prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo, se recomienda que el médico tenga en cuenta la información local sobre resistencias, en especial al tratar infecciones graves.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El comportamiento farmacocinético de claritromicina es no lineal.

Claritromicina se absorbe rápidamente.

La biodisponibilidad absoluta de comprimidos con 250 mg es aproximadamente del 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples.

La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones titulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20.

A dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70%.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dos horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 a 3 $\mu\text{g/mL}$ con una dosis de 500 mg cada 12 horas.

Cuando se realizó el ensayo microbiológico, los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina.

Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 $\mu\text{g/mL}$ para claritromicina y 0,6 $\mu\text{g/mL}$ para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 $\mu\text{g/mL}$ y 0,83-0,88 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

La vida media oscila de 2 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg, la vida media fue de 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y de 6,9 a 8,7 para el metabolito.

En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Después de la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38% de la dosis se excreta por vía urinaria y el 40% se elimina por heces. Alrededor del 18% se excreta por orina sin modificar.

En estudios comparativos se ha comprobado que el perfil farmacocinético es similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal, se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal.

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

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

El comportamiento farmacocinético de claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales, y la vida media se prolongó.

En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día - 2.000 mg/día, en dos dosis, las concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 $\mu\text{g/mL}$ y 5-10 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Estos datos son consistentes con la farmacocinética no lineal de claritromicina.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*:

En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg una vez al día, se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo.

Con este régimen de tratamiento, las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15% respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol.

En equilibrio estacionario, las concentraciones de claritromicina en la mucosa gástrica a las 6 horas de la administración de la dosis, fueron 25 veces superiores cuando se administró claritromicina con omeprazol que cuando se administró claritromicina sola. La concentración de claritromicina en tejido gástrico también fue 2 veces superior.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

La DL_{50} fue mayor de 5 g/kg en estudios realizados en ratas y ratones. Los perros fueron los animales más sensibles a claritromicina, tolerando 50 mg/kg/día durante 14 días, 10 mg/kg/día durante 1 a 3 meses y 4 mg/kg/día durante 6 meses sin efectos adversos. El primer órgano dañado por las dosis tóxicas fue el hígado en todas las especies. El desarrollo de hepatotoxicidad se detectó muy pronto en todas las especies por el aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La interrupción del tratamiento normalmente dio como resultado la vuelta a los valores normales.

En los estudios de teratogénesis y mutagénesis no se ha observado ninguna evidencia de teratogenicidad ni potencial mutagénico para claritromicina.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Para ambas dosificaciones:

Excipientes del núcleo:

Almidón pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Povidona 25
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Excipientes del recubrimiento:

Hidroxiopropilmetilcelulosa
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Período de validez

El periodo de validez es de 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 250 mg comprimidos recubiertos: blister de PVC/Al conteniendo 14 comprimidos recubiertos y envase clínico de 500 comprimidos recubiertos.

CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 500 mg comprimidos recubiertos: blister de PVC/Al conteniendo 14 y 21 comprimidos recubiertos y envase clínico de 500 comprimidos recubiertos.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No procede.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFARMA GROUP, S.A.
C/ Fray Gabriel de San Antonio, 6-10 Pol. Ind. del Henares
Marchamalo – 19180
España.

8 NÚMERO DE REGISTRO

CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 250 mg comprimidos recubiertos EFG, N° Reg.
67897

CLARITROMICINA ARAFARMA GROUP 500 mg comprimidos recubiertos EFG, N° Reg.
67898

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2006

10 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO