



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CLARITROMICINA TECNIGEN 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de CLARITROMICINA TECNIGEN 500 mg comprimidos contiene 500 mg de claritromicina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de CLARITROMICINA TECNIGEN 500 mg son oblongos, biconvexos, de color blanco o casi blanco, recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles.

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* o *Mycobacterium kansasii*.
5. Prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm³). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm³.
6. Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

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, absesos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos: Una dosis de 250 mg, 2 veces al día. En infecciones más severas, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños: La dosis recomendada de suspensión de claritromicina es de 7,5 mg/kg, 2 veces al día en niños de 1 a 12 años de edad, hasta un máximo de 500 mg, 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen y de la severidad de la infección. En el caso de faringitis estreptocócica será de 10 días en total.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

Tratamiento:

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

Adultos: La dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día.

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 de *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 *Helicobacter 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 menor de 30 ml/minuto) la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad.

4.3. Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación y/o a los antibióticos macrólidos en general.

No se debe administrar claritromicina a los pacientes con desequilibrio electrolítico (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, disopiramida y quinidina. Dicha asociación podría aumentar el riesgo de una prolongación del intervalo QT y la probabilidad de provocar arritmias cardíacas graves tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y “torsade de pointes” (ver sección 4.5 y 4.8).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina y dihidroergotamina.

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

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 severa y ancianos.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (ver sección 4.5).

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 *Micobacterium avium*, debe realizarse una audiometría en los pacientes, previo 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. Además, si en el tratamiento de estas infecciones claritromicina se administra en asociación con rifabutina, aumenta el riesgo de aparición de uveítis por lo que los pacientes deben ser adecuadamente monitorizados (ver sección 4.5).

Como para la mayoría de los antibacterianos, el tratamiento con claritromicina puede causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. En pacientes que presentan diarrea tras la administración de fármacos antibacterianos, debe descartarse este diagnóstico.

El riesgo de rabdomiolisis puede verse incrementado con la administración simultánea de claritromicina y de inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como lovastatina y simvastatina (ver sección 4.5).

Es recomendable controlar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ver sección 4.5).

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

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina (ver sección 4.8). Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido torsade 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. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia (ver sección 4.3).
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT (ver sección 4.5).
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina (ver sección 4.3).
- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con antecedentes de arritmia ventricular (ver sección 4.3).

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluida claritromicina. Cuando se receta claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 2,610 mg de propilenglicol en cada comprimido.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La claritromicina es un potente inhibidor del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan por esta vía.

Fármacos que no deben utilizarse durante el tratamiento con claritromicina

- Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, disopiramida y quinidina. Si se coadministran con claritromicina puede incrementarse el riesgo de arritmias cardíacas graves (ver sección 4.3).
- Ergotamina, dihidroergotamina. Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante con claritromicina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno

caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central.

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

Fármacos que deben ser administrados con precaución durante el tratamiento con claritromicina, pudiendo ser necesario una disminución de la dosis y un estrecho seguimiento

- Anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán). Puede verse incrementado el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4)
- 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 (ver sección 4.4).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina y simvastatina). Se aumenta el riesgo de rabiomolisis (ver sección 4.4)
- Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrólimus y rapamune.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca: vinblastina.
- Benzodiacepinas: alprazolam, midazolam, triazolam.
- Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol.
- Antiretrovirales: zidovudina.

El tratamiento simultáneo con claritromicina y zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina. Por lo tanto, se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos.

- Otros: digoxina, teofilina, rifabutina (ver sección 4.4), sildenafil, metilprednisolona, cilostazol y en general, aquellos fármacos metabolizados por CYP3A4.

La colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. Los pacientes deben ser monitorizados por si presentaran síntomas clínicos de toxicidad de colchicina (ver sección 4.4).

Fármacos que incrementan la biodisponibilidad de claritromicina

- Omeprazol. La coadministración de claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos.
- Ritonavir. La administración concomitante de ritonavir y claritromicina produce una importante inhibición del metabolismo de claritromicina, aunque debido al amplio margen terapéutico de claritromicina no debería ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min. y < 30 ml/min. se debe realizar un ajuste de la dosis de claritromicina en un 50% y 75%, respectivamente.

En la experiencia postcomercialización se han observado interacciones medicamentosas entre los medicamentos siguientes metabolizados por CYP3A y eritromicina o claritromicina: astemizol, cisaprida, disopiramida, ergotamina, dihidroergotamina, lovastatina, pimozida, quinidina, simvastatina y terfenadina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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.

El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo.

Lactancia

Claritromicina se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia. 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8. Reacciones adversas

La Tabla siguiente es una recopilación de las reacciones descritas para todas las formulaciones de claritromicina. Las reacciones adversas se clasifican por sistemas orgánicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: frecuente >1/100 < 1/10; poco frecuente >1/1.000 < 1/100; raro >1/10.000 <1/1.000.

REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA		
Sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas ¹
	Raros	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y nutrición	Raros	Descenso de niveles de glucosa sanguínea, algunas veces asociado con hipoglucemiantes o insulina
Trastornos psiquiátricos ³	Poco frecuentes	Ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión, alucinaciones
	Raros	Desorientación, psicosis, despersonalización
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, pervisión del sabor
	Poco frecuentes	Convulsiones ³ , desvanecimiento ³ , alteración del sentido del olfato (generalmente junto con alteración del sabor)

Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Pérdida de audición (reversible con la interrupción del tratamiento), tinnitus ³
	Raros	Vértigo ³
Trastornos cardiacos	Raros	Taquicardia ventricular, torsades de pointes, prolongación del intervalo QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis, glositis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, coloración de la lengua, coloración de los dientes (reversible con limpieza dental profesional)
	Raros	Moniliasis oral
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Disfunción hepática (normalmente reversible), hepatitis y colestasis (con o sin ictericia), cambios en las pruebas de la función hepática
	Raros	Insuficiencia hepática ²
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupciones leves de piel ¹
	Poco frecuentes	Urticaria ¹
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ¹
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Parámetros de laboratorio	Raros	Aumento de creatinina sérica

¹ Durante la administración oral de claritromicina se han referido reacciones alérgicas que pueden oscilar desde urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia y raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

² La insuficiencia hepática fue fatal en raras ocasiones y normalmente asociada con enfermedades subyacentes graves y medicaciones concomitantes.

³ En el sistema nervioso central se han descrito reacciones adversas transitorias que incluyen desvanecimiento, vértigo, ansiedad, insomnio, pesadillas, tinnitus, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis y despersonalización, sin embargo no se ha establecido una relación causa efecto.

Se han observado casos de nefritis intersticial.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (ver sección 4.4 y 4.5).

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

En pacientes adultos, las reacciones adversas referidas con más frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del sabor, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastorno de la audición, aumento de SGOT y SGPT. Otras reacciones adversas poco frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2 – 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados.

Un número limitado de pacientes pediátricos con SIDA han sido tratados con la suspensión pediátrica de claritromicina en las infecciones producidas por micobacterias. Los efectos adversos referidos más frecuentemente, excluyendo aquellos debidos al estado concurrente del paciente, fueron tinnitus, sordera, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea purpúrica, pancreatitis y aumento de amilasa. Las evaluaciones de los valores de laboratorio para estos pacientes se realizaron analizando aquellos valores que estaban fuera del valor gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado.

Con este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de claritromicina tuvo un valor anormalmente elevado de bilirrubina total; de los pacientes que recibieron de 15 a <25 mg/kg/día de claritromicina, hubo uno de cada con un valor anormalmente grave de SGPT y urea en sangre y un descenso grave en el recuento de plaquetas. Ninguno de estos valores anormalmente graves para estos parámetros de laboratorio fueron referidos por los pacientes que recibieron la dosis más alta (< 25 mg/kg/día) de claritromicina.

4.9. Sobredosis

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén.

No se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC: J01FA09.

Microbiología

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana por interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.

Claritromicina ha demostrado actividad *in vitro* frente a cepas de bacterias y frente aislados clínicos.

El espectro antibacteriano *in vitro* de claritromicina es el siguiente:

Bacterias sensibles: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Branhamella*

catarrhalis, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC) que incluye *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*.

Bacterias no sensibles: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.

Datos *in vitro* indican que claritromicina es especialmente activa frente a *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Claritromicina es bactericida para *Helicobacter pylori*, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a *Helicobacter Pylori* es mayor a pH neutro que a pH ácido.

Datos *in vitro* e *in vivo* (animales) demostraron que este antibiótico tiene una actividad significativa frente a dos especies de micobacterias clínicamente significativas: *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium leprae*.

Claritromicina ha mostrado también actividad frente a especies de *Actinomices*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Capnocytophaga* y algunos Bacteroides.

En el hombre se ha encontrado que el principal metabolito hepático 14-hidroxi-claritromicina tiene también actividad antibacteriana. La actividad sobre *Haemophilus influenzae* es el doble que la del fármaco original.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *Haemophilus influenzae*.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos en el hombre son los siguientes:

Claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 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 tisulares 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 2 horas después de la administración de la dosis estando en un rango de 2 a 3 microgramos/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 microgramos/ml para claritromicina y 0,6 microgramos /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 microgramos /ml y 0,83 – 0,88 microgramos /ml, respectivamente. La vida media oscila de 3 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 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 horas 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 la vía urinaria y el 40% se elimina por heces. Alrededor del 18% se excreta por orina sin modificar.

En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético 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 microgramos /ml y 5-10 microgramos /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 sobre seguridad

La dosis letal media de claritromicina fue mayor de 5g/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. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Almidón de maíz pregelatinizado

Croscarmelosa sódica

Povidona

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

Excipientes de la cubierta:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Talco

Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blisters de PVC/PVDC unidos a lámina de aluminio.

CLARITROMICINA TECNIGEN 500 mg: Cada envase contiene 14, 21 ó 500 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TECNIMEDE ESPAÑA INDUSTRIA FARMACEUTICA, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D.Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid), España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CLARITROMICINA TECNIGEN 500 mg comprimidos; N° Reg. 72874

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

Octubre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021