

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FORMA FARMACÉUTICA

DATOS CLÍNICOS

BREMÓN® UNIDIA (comprimido de liberación modificada): Claritromicina 500 mg.

Comprimidos de liberación modificada ovalados, de color amarillo.

Indicaciones terapéuticas

BREMÓN® UNIDIA, nueva forma farmacéutica de liberación modificada, está indicado solo en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles:

Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis.

Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.

Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.

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

En función de la gravedad de la infección, deberá considerarse la utilización de una forma de liberación inmediata.

Posología y forma de administración

Adultos: La dosis habitual recomendada de BREMÓN UNIDIA para adultos es de un comprimido de 500 mg, una vez al día, tomado con alimentos. A criterio médico, la dosis puede aumentarse a 2 comprimidos una vez al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños mayores de 12 años: Misma dosis que para adultos.

Niños menores de 12 años: Utilizar BREMÓN® Suspensión 125 o BREMÓN Suspensión 250.

Pacientes con insuficiencia renal: BREMÓN UNIDIA® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). En estos pacientes se debe utilizar los comprimidos de liberación inmediata (Ver Contraindicaciones).

Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos.

No se debe administrar conjuntamente claritromicina y alcaloides ergotámicos.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes medicamentos: cisaprida, pimozida y terfenadina. Se ha descrito un aumento de los niveles de cisaprida, pimozida y terfenadina en pacientes que habían recibido concomitantemente cualquiera de estos medicamentos con claritromicina. Esto puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas que incluyen fibrilación ventricular y "torsade de pointes". Se han observado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos. Claritromicina no debe administrarse a pacientes con hipokalemia (prolongación del intervalo QT).

BREMÓN UNIDIA® está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, debido a que la dosis administrada no puede ser menor de 500 mg diarios.

La administración concomitante de BREMÓN UNIDIA® y zidovudina está contraindicada. Si fuera necesaria la administración concomitante de claritromicina y zidovudina deberá emplearse una formulación de claritromicina de liberación inmediata.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado por lo que se debe administrar con precaución a pacientes con trastornos de la función hepática. Claritromicina se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ver contraindicaciones).

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.

Al igual que con casi todos los agentes antibacterianos, incluidos los macrólidos y otros antibióticos de amplio espectro, se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa cuya gravedad puede ser desde leve a amenazante para la vida.

Puede aparecer una superinfección con microorganismos no sensibles.

Cada comprimido contiene 115 mg de lactosa. Probablemente esta cantidad no es suficiente para inducir síntomas específicos de intolerancia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 ergotámicos, triazolam, midazolam, disopiramida, lovastatina, simvastatina, tracolimus, fenitoína, hexobarbital, astemizol, alfentanilo, cisaprida, pimozida, terfenadina, ciclosporina y rifabutina puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de los mismos (ver contraindicaciones). En los estudios clínicos realizados se ha observado que hay un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo ($p < 0,05$), de los niveles séricos de teofilina o carbamazepina, cuando se administran conjuntamente con Claritromicina. Cuando Claritromicina se administra conjuntamente con digoxina puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, por lo que se recomienda el control de los mismos.

No se han efectuado estudios de interacción con BREMÓN UNIDIA® y zidovudina. Si fuera necesaria la administración concomitante de claritromicina y zidovudina deberá emplearse una formulación de claritromicina de liberación inmediata.

Claritromicina antagoniza los efectos antibacterianos de los antibióticos betalactámicos, así como los efectos de lincomicina y clindamicina al menos in vitro.

Ritonavir produce un aumento del área bajo la curva (AUC), C_{max} y C_{min} de claritromicina cuando se administran conjuntamente. Debido a que claritromicina tiene una amplia ventana terapéutica no es necesario una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. En pacientes con función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) se debe reducir la dosis al 50% hasta una dosis máxima de 1 comprimido de BREMÓN UNIDIA® por día. BREMÓN UNIDIA® no debe utilizarse en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), debido a que no se puede realizar una reducción de la dosis apropiada con este producto. En este tipo de pacientes se debe utilizar los comprimidos de BREMÓN® de liberación inmediata (ver contraindicaciones).

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

Utilización en embarazo y lactancia

No ha sido establecida la seguridad de Claritromicina durante el embarazo y la lactancia. Teniendo en cuenta los resultados variables obtenidos de los estudios en ratones, ratas conejos y monos, no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos en el desarrollo embrionario. Por tanto, no se recomienda el uso de Claritromicina en mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial. Claritromicina se excreta por la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos 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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas mas frecuentes de claritromicina descritas en los estudios clínicos en adultos estuvieron relacionadas con el tracto gastrointestinal como náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos y dolor abdominal. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, alteración del gusto y aumentos transitorios de las enzimas hepáticas.

Experiencia postcomercialización:

Se ha descrito para Claritromicina la aparición poco frecuente de disfunción hepática incluyendo alteración de las pruebas de la función hepática, hepatitis y colestasis con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. Raras veces el fallo hepático tuvo un desenlace fatal y generalmente se asoció con enfermedades subyacentes graves y con medicación concomitante. Durante la administración oral de claritromicina se han reportado reacciones alérgicas que pueden ser desde urticaria y erupciones leves de la piel a anafilaxis y raras veces síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica. Se ha informado sobre la aparición de efectos adversos transitorios del sistema nervioso central, que van desde visión borrosa, vértigo, ansiedad, insomnio, pesadillas, tinnitus, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis y despersonalización; sin embargo no se ha establecido una relación causa efecto.

Se ha informado de pérdida de audición con claritromicina que normalmente es reversible con la interrupción del tratamiento.

Se han recibido informes de alteración del olfato, normalmente acompañado de alteración del gusto.

También se ha descrito la aparición de estomatitis, glositis, moniliasis oral y coloración de la lengua, así como coloración de los dientes en pacientes tratados con claritromicina. Esta coloración desaparece normalmente con una limpieza dental realizada por un profesional.

Raras veces se ha descrito la aparición de hipoglucemia en algunos casos asociada a la utilización de hipoglucemiantes o insulina.

Se han descrito casos aislados de leucopenia y trombocitopenia.

Se han descrito casos aislados de elevación de creatinina sérica, aunque no se ha establecido una asociación.

Como con otros macrólidos, raras veces se ha descrito la aparición de prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y "torsade de pointes".

Sobredosificación

Tras la ingestión accidental de cantidades grandes 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 lavado gástrico y medidas de apoyo.

Como con otros macrólidos, no se espera que los niveles de Claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana ligándose a la subunidad 50S ribosomal bacteriana y suprimiendo la síntesis proteica. Presenta un espectro de actividad amplio, que incluye microorganismos gram-positivos aerobios y anaerobios y gramnegativos.

Datos in vitro también indican que claritromicina presenta actividad frente a *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

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 frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos tanto in vitro como en las infecciones clínicas citadas en el apartado de indicaciones.

Bacterias sensibles

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus meticilín sensibles

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

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.

Propiedades farmacocinéticas

El comportamiento farmacocinético de claritromicina es no lineal.

Se ha comparado en voluntarios sanos la cinética de los comprimidos de claritromicina de liberación modificada administrada por vía oral con los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata de 250 y 500 mg. Tras la administración de dosis totales diarias iguales, la absorción fue equivalente. La biodisponibilidad absoluta es del 50% aproximadamente. Se encontraron

concentraciones plasmáticas máximas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina equivalentes, si bien la concentración mínima del fármaco y su metabolito activo, tras la administración de la forma de liberación modificada, fue menor que la obtenida con la forma de liberación inmediata (la concentración mínima fue aproximadamente 2/3). Aunque no se prevé que de este hecho se desprendan diferencias en cuanto a la eficacia de las dos formulaciones, BREMON Unidia® no se ha estudiado en infecciones graves, por lo que en estos casos deberá considerarse el uso de una formulación de Claritromicina de liberación inmediata. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. Basándose en el hallazgo de absorción equivalente, los siguientes datos in vitro e in vivo son aplicables a la formulación de liberación modificada.

In vitro:

Los resultados de los estudios in vitro mostraron que la unión de claritromicina a proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 70% a concentraciones de 0,45-4,5 µg/ml. Un descenso en la unión hasta el 41% con 45,0 µg/ml sugiere que los lugares de unión pueden saturarse, aunque esto sólo ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos del fármaco.

In vivo:

Los niveles de claritromicina en todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central, fueron varias veces superiores a los niveles de fármaco circulante. Las concentraciones más altas se encontraron en el hígado y en el pulmón donde la proporción tejido/plasma alcanzó de 10 a 20. La vida media de eliminación de claritromicina y del metabolito fue aproximadamente de 5,3 y 7,7 horas, respectivamente. La vida media aparente de claritromicina y su metabolito hidroxilado tendió a ser más larga a dosis mayores. La excreción urinaria supuso aproximadamente el 40% de la dosis de claritromicina. La eliminación fecal fue aproximadamente el 30%. En todos los estudios realizados con BREMON Unidia® éste se administró junto con comida de modo que no se dispone de datos sobre el comportamiento de la formulación cuando se administra en ayunas, por lo que los comprimidos deberán tomarse siempre con alimentos.

Datos preclínicos de seguridad

En los estudios de dosis repetidas, la toxicidad de claritromicina estuvo relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. El primer órgano diana fue el hígado en todas las especies, apareciendo lesiones hepáticas después de 14 días en perros y monos. Los niveles de exposición sistémica asociados con toxicidad no se conocen, aunque la dosis tóxica en mg/kg fueron mas altas que la dosis de tratamiento recomendada.

No se ha observado ninguna evidencia de potencial mutagénico para Claritromicina en los estudios in vitro e in vivo realizados.

En los estudios de fertilidad y reproducción en ratas no han aparecido efectos adversos.

En los estudios de teratogénesis en ratas, conejos y monos no han aparecido hallazgos de teratogenicidad con claritromicina. Sin embargo en un estudio similar en ratas Sprague-Dawley se indicó una incidencia baja (6%) de anomalías cardiovasculares que puede ser debida a una expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios en ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de fisura palatina y en monos se vio pérdida embrionaria pero solamente a las dosis tóxicas para las madres. No se han descrito otros hallazgos toxicológicos considerados de relevancia a la dosis de tratamiento recomendada.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro, alginato sódico, alginato sódico cálcico, lactosa, povidona K30, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, metil hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio (E171), ácido sórbico, amarillo quinoleína (E104).

Incompatibilidades

No se han descrito.

Periodo de validez

El periodo de validez es de 18 meses.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Proteger de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de policloruro de vinilo (PVC)/aluminio con 6 y 20 comprimidos.

El formato de 20 comprimidos se presenta en un blíster con un doble alveolo que permite la dispensación simultánea de 2 comprimidos cuando la dosis requerida sea de 1 g al día.

Instrucciones de uso y manipulación

No procede.

Nombre y sede social del titular de la autorización de comercialización

Laboratorios Pensa. Avda. Mare de Déu de Montserrat, 215 - 08041 Barcelona

Presentación y PVP

BREMON® UNIDIA, envase con 6 comprimidos, M.R., PVP 15,25 €, PVP IVA 15,86 €.

BREMON® UNIDIA, envase con 20 comprimidos, M.R., PVP €, PVP IVA 44,9 €.

Fecha de revisión del texto

Julio 2001