

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película
Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral
Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral
Kofron 500 mg granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película: claritromicina 500 mg.

Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral (1 ml de suspensión reconstituida): claritromicina 25 mg; sacarosa 0,549 g; aceite de ricino 3,22 mg.

Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral (1 ml de suspensión reconstituida): claritromicina 50 mg; sacarosa 0,483 g; aceite de ricino 6,44 mg.

Kofron 500 mg granulado para suspensión oral (por sobre): claritromicina 500 mg; sacarosa 3,18 g; aceite de ricino 64,20 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película, ovalado, de color amarillo pálido.
Granulado para suspensión oral de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1):

Adultos y adolescentes de 12 a 18 años:

- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y de las neumonías bacterianas.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.
- 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*.
- Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

Claritromicina también está indicada en la 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.

Lactantes mayores de 12 meses, y niños de 2 a 11 años:

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Las dosis habituales recomendadas de claritromicina son:

Adultos y adolescentes de 12 a 18 años: Una dosis de 250 mg 2 veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Lactantes de más de 12 meses y niños de 2 a 11 años : 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 microorganismo y de la gravedad de la infección. En el caso de faringitis estreptocócica será de 10 días en total. Las presentaciones adecuadas para esta posología son: Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral y Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral

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 y adolescentes de 12 a 18 años: La dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día.

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

Forma de administración

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral: Se debe reconstituir para su administración (ver sección 6.6). La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a naranja.
- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral: Se debe reconstituir para su administración (ver sección 6.6). La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a frutas.
- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral: Se debe reconstituir para su administración (ver sección 6.6). La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a frutas.

4.3 Contraindicaciones

Claritromicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, a cualquier otro antibiótico macrólido o a alguno de los excipientes.

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).

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina y dihidroergotamina (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 alteraciones en la función hepática, insuficiencia renal moderada o grave y pacientes de edad avanzada.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (ver secciones 4.5 y 4.8).

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 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 agentes antibacterianos, el tratamiento con claritromicina puede causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y puede variar en su gravedad desde diarrea leve hasta colitis que supone una amenaza para la vida. El tratamiento con antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la diarrea asociada al *C. difficile* en todos los pacientes que presenten diarrea tras el tratamiento con antibióticos. Es necesario una cuidadosa historia médica ya que se ha referido que la diarrea asociada al *C. difficile* puede aparecer incluso 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. En pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos, debe descartarse este diagnóstico.

El riesgo de rhabdmiolisis 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).

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Se ha referido exacerbación de los síntomas de la miastenia gravis en pacientes que han sido tratados con claritromicina.

Advertencias sobre excipientes:

- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral: Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,549 g de sacarosa por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral: Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral: Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 3,18 g de sacarosa por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La claritromicina es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan por esta vía, lo que podría incrementar o prolongar los efectos farmacológicos y los efectos adversos de los medicamentos concomitantes. Por tanto, debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos conocidos como sustratos de la isoenzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ej. carbamazepina) y/o el sustrato es extensamente metabolizado por esta isoenzima. Deben considerarse ajustes de la dosis, y cuando sea posible, deben monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén recibiendo claritromicina de forma simultánea.

Fármacos que no deben utilizarse durante el tratamiento con claritromicina

- Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, disopiramida y quinidina. Si se administran conjuntamente 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 y estos medicamentos está contraindicada (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 (warfarina). Puede verse incrementado el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Como con otros macrólidos, se ha referido que claritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA (por ej. lovastatina y simvastatina). Se han referido informes de rhabdmiolisis con una frecuencia rara en pacientes que tomaban estos medicamentos de forma concomitante con claritromicina (ver sección 4.4)
- Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato. La administración conjunta con claritromicina puede ir asociada a aumentos de las concentraciones de estos fármacos que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de éstos ya que son sustratos de isoenzimas del sistema citocromo P450 con mecanismos similares al de la isoenzima CYP3A.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrólimus y sirolimus. La administración conjunta con claritromicina puede ir asociada a aumentos de las concentraciones de estos fármacos que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de éstos ya que son sustratos de la isoenzima CYP3A.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca: vinblastina. La administración conjunta con claritromicina puede ir asociada a aumentos de las concentraciones de estos fármacos que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológico como los efectos adversos de éstos ya que son sustratos de la isoenzima CYP3A.
- Benzodiazepinas: alprazolam, midazolam, triazolam. Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces

después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina. Se han referido informes de interacciones medicamentosas postcomercialización y efectos en el sistema nervioso central (por ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda controlar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

- **Antifúngicos:** fluconazol, itraconazol, ketoconazol. La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14(R)-hidroxclaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, y producen una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

- **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:** teofilina, metilprednisolona, cilostazol y en general, aquellos fármacos metabolizados por CYP3A4. La administración conjunta con claritromicina puede incrementar las concentraciones de estos fármacos que podrían aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de éstos.

- **Colchicina:** 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).

- **Digoxina:** Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente (ver sección 4.8).

- **Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, rifapentina:** Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse ajuste de la dosis de claritromicina o considerar un tratamiento alternativo: efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina (ver sección 4.4) y rifapentina. Los inductores fuertes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto

disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxiclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

- Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo: Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, y esta isoenzima puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.
- Tolterodina: La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es a través de la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.
- Hipoglucemiantes o insulina: El uso concomitante con claritromicina puede provocar descenso de los niveles de glucosa en sangre. (ver sección 4.8).

Fármacos que incrementan la biodisponibilidad de claritromicina

- Omeprazol. La administración conjunta de claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos. Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omeprazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (C_{max}, AUC₀₋₂₄ y t_{1/2} aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.
- 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. No se deben administrar dosis superiores a 1.000 mg/día de claritromicina conjuntamente con ritonavir.
- Atazanavir: Tanto atazanavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.
- Saquinavir: Tanto saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de

claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina (Ver en esta sección más arriba).

- Verapamilo: En pacientes con un uso concomitante de claritromicina y verapamilo se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica.

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, pimozida, quinidina, y terfenadina, (ver sección 4.3), simvastatina y lovastatina (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.6 Fertilidad, 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 3 primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia

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 en los ensayos clínicos 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 $\geq 1/100 < 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1000 < 1/100$; rara $\geq 1/10000 < 1/1000$; no conocida: no puede determinarse a partir de los datos disponibles.

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 ²
	Raros	Anafilaxia ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ¹	Raros	Descenso de niveles de glucosa sanguínea, algunas veces asociado con hipoglucemiantes o insulina
Trastornos psiquiátricos ⁴	Poco frecuentes	Ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión, alucinaciones
	Raros	Desorientación, psicosis, despersonalización
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, pervisión del sabor
	Poco frecuentes	Convulsiones ⁴ , desvanecimiento ⁴ , alteración del sentido del olfato (generalmente junto con alteración del sabor)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Pérdida de audición (reversible con la interrupción del tratamiento), tinnitus ⁴
	Raros	Vértigo ⁴
Trastornos cardiacos	Raros	Taquicardia ventricular, <i>torsade de pointes</i> , prolongación del intervalo QT
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
	<i>Poco frecuentes</i>	Pancreatitis, glositis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, coloración de la lengua, coloración de los dientes (reversible con limpieza dental profesional)
	Raros	Candidiasis 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 ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupciones leves de piel ²
	Poco frecuentes	Urticaria ²
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Mialgia
Exploraciones complementarias	Raras	Aumento de creatinina sérica

¹ Se han notificado raros casos de hipoglicemia, algunos de los cuales se han dado en pacientes con un uso concomitante con agentes hipoglucémicos o insulina.

² 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.

³ La insuficiencia hepática fue mortal en raras ocasiones y normalmente asociada con enfermedades subyacentes graves y medicaciones concomitantes.

⁴ 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 recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales

ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes (Ver secciones 4.5 y 4.4).

Se han recibido informes de postcomercialización de que la administración concomitante de ergotamina o dihidroergotamina 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 y estos medicamentos está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5).

En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente (ver sección 4.5).

Se han referido en la postcomercialización las siguientes reacciones adversas con una frecuencia no conocida: nefritis intersticial, depresión, pérdida o disminución considerable del sentido del gusto (ageusia), pérdida o disminución del sentido del olfato (anosmia).

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.

Modo de acción

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 a 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: *M. avium* y *M. leprae*.

Claritromicina ha mostrado también actividad frente a especies de *Actinomyces*, *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 *H. 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 *H. 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-OH-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 alteración 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 pacientes de edad avanzada 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 estado 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

- Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película: Croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, povidona, ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, propilenglicol, monoestearato de sorbitán, dióxido de titanio, ácido sórbico, vainillina y amarillo quinoleína (E104).
- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral: Sacarosa, carbopol, povidona, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, aceite de ricino, dióxido de silicio, goma xantán, sabor multifrutas (almidón de

maíz, cítricos, levadura, antioxidante butilhidroxitolueno, saborizante artificial y sulfitos), sorbato potásico, ácido cítrico, dióxido de titanio y maltodextrina.

- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral: Sacarosa, carbopol, povidona, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, aceite de ricino, dióxido de silicio, goma xantán, sabor multifrutas (almidón de maíz, cítricos, levadura, antioxidante butilhidroxitolueno, saborizante artificial y sulfitos), sorbato potásico, ácido cítrico, dióxido de titanio y maltodextrina.

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral: Sacarosa, acesulfame potásico, carbopol, povidona, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, aceite de ricino, dióxido de silicio, maltodextrina, dióxido de titanio, almidón de maíz, aroma naranja Bramble (maltodextrina de maíz, propilenglicol E1520, goma arábica/goma acacia E414, butilhidroxianisol E320, pulegona) y glicirrizinato amónico.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

- Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película: 2 años.

- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral: 2 años. La suspensión reconstituida: 2 semanas a temperatura ambiente (15-30°C).

- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral: 2 años. La suspensión reconstituida: 2 semanas a temperatura ambiente (15-30°C).

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral: 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases blíster de 14 y 21 comprimidos.

- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral se presenta en gránulos contenidos en frascos de plástico para reconstituir 100 ml de suspensión.

- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral se presenta en gránulos contenidos en frascos de plástico para reconstituir 100 ml de suspensión.

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral se presenta en envases de 14 y 21 sobres monodosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Kofron 500 mg granulado para suspensión oral: Verter el contenido de un sobre en medio vaso de agua, mezclar bien con una cuchara, dejar reposar unos minutos, volver a agitar y tomar inmediatamente. La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a naranja.

- Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral: Una vez que se haya preparado la suspensión del frasco según las indicaciones del prospecto, acoplar el tapón perforado en la boca del frasco e introducir en él el dosificador oral. Invertir el frasco y retirar con el dosificador la cantidad de medicamento que se va a tomar. La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a frutas.

- Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral: Una vez que se haya preparado la suspensión del frasco según las indicaciones del prospecto, acoplar el tapón perforado en la boca del frasco e introducir en él el dosificador oral. Invertir el frasco y retirar con el dosificador la cantidad de medicamento que se va a tomar. La suspensión reconstituida es de color blanco y tiene sabor a frutas.

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

GUIDOTTI FARMA, S.L.
Alfons XII, 587
08918 Badalona (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60594: Kofron 500 mg comprimidos recubiertos con película
60593: Kofron 500 mg granulado para suspensión oral
59464: Kofron 25 mg/ml granulado para suspensión oral
60592: Kofron 50 mg/ml granulado para suspensión oral

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

Marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2011