

INFORME ESTÀNDARD

CLARITROMICINA UNIDIA

Nom comercial: Bremon unidia [®] , Klacid unidia [®] , Kofron unidia [®] .	Laboratori fabricant: Abbott, Pensa i Guidotti Farma.
Composició: Claritromicina (6-metileritromicina) 500 mg.	Forma farmacèutica: comprimits alliberació sostinguda.
Avaluació CANM: Poca o nul·la millora terapèutica.	Data de revisió: gener 2002.

INDICACIONS APROVADES:

- Infeccions de la pell i teixits tous no complicades: cel·lulitis, erisipela, fol·liculitis.
- Infeccions del tracte respiratori superior: faringoamigdalitis, sinusitis.
- Infeccions del tracte respiratori inferior: bronquitis aguda, reagudització de bronquitis crònica, pneumònia bacteriana.

En funció de la gravetat de la infecció s'ha de considerar la utilització d'una forma d'alliberació immediata (claritromicina convencional).

MECANISME D'ACCIÓ:

Actua mitjançant la unió a la subunitat 50S del ribosoma bacterià dels microorganismes susceptibles, i inhibint la síntesi proteica¹.

DADES FARMACOCINÈTIQUES:

S'han identificat 4 assaigs en voluntaris sans on es compararen, en 2 d'ells, 250 mg/12 hores de claritromicina convencional (CL) amb 500 mg/24 hores de claritromicina unidia, (CLU) i en els altres 2 assaigs, 500 mg/12 hores de CL amb 1.000 mg/24 hores de CLU amb pautes de 4-5 dies de durada. S'ha vist que la biodisponibilitat oral de la CLU és del 50% i no es veu alterada significativament pels menjars, encara que els pics plasmàtics són més suaus amb la CLU i el T_{màx} més llarg (3 hores). El temps de vida mitjana és d'unes 5-6 hores, similar al de la CL (Fitxa tècnica, Abad). Es metabolitza a nivell hepàtic per la via del citocrom P-450 oxidasa. Té un metabòlit actiu, la 14-OH-claritromicina. S'excreta per l'orina en un 20-30% i l'excreció inalterada és d'entre un 40% per a la claritromicina i un 10-15% per al seu metabòlit. Atesa l'elevada distribució als teixits de la claritromicina, les concentracions intracel·lulars poden arribar a ser 20-30 vegades superiors a les extracel·lulars i a les sèriques. No s'han detectat diferències rellevants en l'absorció de la CLU i el seu metabòlit en pacients sans i en pacients amb pneumònia^{1,2,4,7,9,12,13}.

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ:

En adults i nens majors de 12 anys:

La dosi habitual recomanada és de 500 mg una vegada al dia. A criteri mèdic pot augmentar-se la dosi fins 1.000 mg al dia. La durada del tractament oscil·la entre els 6 i els 14 dies.

La CLU s'ha de prendre després dels menjars.^{1,7}

ESPECTRE ANTIMICROBIÀ (ACTIVITAT IN VITRO)

L'espectre antimicrobià de la CLU és el mateix que el de la CL:

- Microorganismes aeròbics gram positius: *Staphylococcus aureus* (només soques de meticil·lina sensibles), *Staphylococcus epidermidis* i altres estafilococs coagulasa negatius, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Microorganismes aeròbics gram negatius: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* i *Moraxella catarrhalis*.
- Altres microorganismes: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella maltocida*, MAC, *Helicobacter pylori*^{1,2,7,9,14}.

Té un efecte posterior al de l'antibiòtic que pot arribar a tenir una durada de fins a 2-10 hores per a microorganismes com ara *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* ^{1,9,11}.

DADES D'EFICÀCIA

Els assaigs s'han realitzat fonamentalment en bronquitis agudes i reaguditzacions agudes de la bronquitis crònica, encara que també hi ha algun assaig en sinusitis maxil·lars agudes, faringoamigdalitis agudes i eradicació de l'*Helicobacter pylori*. No s'han trobat estudis en les altres indicacions autoritzades (infeccions de la pell i de teixits tous). No s'han trobat estudis en pacients amb patologies greus.

Els antibiòtics amb què s'ha comparat la CLU han estat la CL, l'amoxicil·lina, l'amoxicil·lina-clavulànic i la penicil·lina V. Molts dels assaigs clínics només es troben disponibles en forma de resums de congressos. Es detallen els resultats dels assaigs pels quals s'ha trobat un mínim d'informació quant a la metodologia i els resultats en les indicacions autoritzades.

En les bronquitis agudes i les reaguditzacions de la bronquitis crònica (BNCO)

Comparatiu amb claritromicina convencional:

- Assaig clínic doblement cec realitzat a Europa que compara 500 mg/dia de CLU i 250 mg/12 hores de CL durant 5 dies en 265 pacients amb infeccions de vies respiratòries baixes (aproximadament un 70% de **bronquitis agudes** i un 30% de **reaguditzacions de BNCO**). Dels 237 pacients avaluats, un 97% d'ambdós grups de tractament es guariren (IC 95% de -3,5% a 4,9% de la diferència entre tractaments). S'assolí l'eradicació bacteriològica en el 95% de pacients tractats amb CLU i en el 92% de pacients tractats amb CL ($p=0,687$), d'un total de 89 pacients avaluats. Amb l'anàlisi per intenció de tractar s'obtingueren resultats similars.³
- Assaig clínic doblement cec realitzat a Europa que compara 500 mg/dia de CLU i 250 mg/12 hores de CL durant 7 dies en 231 pacients amb **reaguditzacions de BNCO**. Un 91% de pacients d'ambdós grups de tractament es guariren².
- Assaig clínic doblement cec realitzat als Estats Units amb 620 pacients amb **reaguditzacions de BNCO** (i 520 avaluables en l'anàlisi d'eficàcia) que compara CLU (1.000 mg/24h durant 7 dies) amb CL (500 mg/12h durant 7 dies). S'obtingueren resultats similars en la curació clínica (83% *versus* 82%), la curació bacteriològica (86% *versus* 85%; IC 95% -9,8 a 10,8 de la diferència entre tractaments) i l'eradicació bacteriològica (86% *versus* 88%; IC 95% de -10,6 a 7,5 de la diferència entre tractaments), sense que s'observessin diferències segons el patògen aïllat⁴.

Comparatiu amb altres antibiòtics

- Assaig clínic simple, cec, amb 287 pacients amb **reaguditzacions de BNCO** (i 270 avaluables en l'anàlisi d'eficàcia) comparatiu entre CLU (1.000 mg/24 hores durant 7 dies) i amoxicil·lina-clavulànic (875/125 mg/12 hores durant 10 dies). La curació clínica als 17-21 dies de tractament fou del 85% amb CLU i del 87% amb amoxicil·lina-clavulànic (IC 95% de -10 a 6,4 de la diferència entre tractaments), la curació bacteriològica i clínica fou del 92% i del 89% (IC 95% de -7,8 a 13,4 de la diferència entre tractaments) i l'eradicació bacteriològica del 88% i del 89% respectivament (IC 95% de -11 a 9 de la diferència entre tractaments). Els cultius foren positius en 160 pacients (27-25% per *Haemophilus influenzae*, 19-20% per *Streptococcus pneumoniae*, 27-19% per *Moraxella catarrhalis* i 18-32% per *Haemophilus parainfluenzae*). Amb l'anàlisi per intenció de tractar s'obtingueren resultats similars⁵.

En la sinusitis aguda

Assaig clínic doblement cec realitzat als Estats Units on es comparà 1.000 mg/dia de CLU amb 500 mg/12 hores de CL durant 14 dies en 283 pacients amb sinusitis maxil·lar aguda (245 inclosos en l'anàlisi d'eficàcia). Un 85% de pacients en el grup de CLU i un 79% en el de CL es curaren clínicament (IC 95% de la diferència entre els tractaments a favor de l'equivalència); la curació radiològica es produí en un 89% i un 91% de pacients respectivament ($P=0,082$ i IC 95% entre -9,5 i 6,5 de la diferència entre tractaments) i la resolució de les imatges radiològiques en un 61% i

un 64% respectivament (IC 95% de -15,1 a 10,6 de la diferència entre tractaments). Els resultats foren similars quan l'anàlisi es feu per intenció de tractament ².

En la faringoamigdalitis aguda

- Assaig clínic on es comparà 500 mg/dia durant 5 dies de CLU amb 500 mg/8 hores durant 10 dies de penicil·lina V en 349 pacients amb faringoamigdalitis estreptocòccica. No es detectaren diferències rellevants d'eficàcia entre els dos antibiòtics (95,2% per a la CLU *versus* 97,3% per a la penicil·lina) ².

DADES DE SEGURETAT:

- Reaccions adverses

La informació de la seguretat de la CLU prové dels assaigs clínics realitzats. El perfil de reaccions adverses, la seva incidència i severitat són similars a les de la CL. La majoria de reaccions adverses associades a la CLU han estat lleus i transitòries i ha estat necessari interrompre el tractament en un 3-6% de casos ^{1,2}.

Les reaccions adverses més freqüents han estat la diarrea (6%), les alteracions del gust (6%) i les nàusees (3%), la dispèpsia (2%), i el dolor abdominal (2%).

En un estudi que comparà CL amb CLU no es trobaren diferències en el total de reaccions adverses (19% *versus* 15%) (Abad, Murray).

En els estudis comparatius entre CLU i amoxicil·lina-clavulànic no es detectaren diferències rellevants quant al tipus i la incidència de reaccions adverses, encara que un percentatge superior de pacients tractats amb amoxicil·lina-clavulànic hagueren d'interrompre el tractament per reaccions adverses (6% *versus* 1% en un assaig) ^{2,5,7}.

- Contraindicacions¹

Antecedents d'hipersensibilitat als macròlids .

No se'n recomana l'administració concomitant amb ranitidina o subcitrats de bismut en pacients amb porfíria aguda.

Està contraindicada l'administració concomitant amb cisaprida, pimozida o terfenadina atès el risc d'arítmies cardíques amb allargament del QT que provoca.

- Precaucions

Es recomana utilitzar la claritromicina amb precaució en pacients amb antecedents de colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis associada a macròlids.

- Interaccions amb aliments i/o medicaments ^{1,14}

No es recomana administrar-lo amb altres medicaments que puguin prolongar l'interval QT: astemizole, terfenadina, cisaprida, pimozida .

L'administració concomitant de claritromicina i omeprazole augmenta les concentracions plasmàtiques de claritromicina i del seu metabòlit actiu, i augmenta la biodisponibilitat de l'omeprazole .

S'han descrit augments dels nivells plasmàtics d'alguns medicaments amb els que interacciona la claritromicina inhibint el seu metabolisme a nivell hepàtic: triazolam, midazolam, fluoxetina, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimus, estatines (lovastatina, simvastatina), fenobarbital, fenitoïna, disopiramida, bromocriptina, àcid valproic, terfenadina, cisaprida, pimozida, rifabutina, astemizole, teofil·lina o itraconazole .

L'administració concomitant amb ranitidina, subcitrats de bismut augmenta les concentracions de ranitidina i de bismut en pràcticament un 50% i també les del metabòlit actiu de la claritromicina en un 31% .

Amb els anticoagulants: s'ha descrit lapotenciament dels efectes anticoagulants per inhibició del seu metabolisme, per la qual cosa cal monitoritzar estretament l'INR.

L'administració concomitant amb digoxina també requereix monitorització ja que alguns pacients han presentat toxicitat digital. La claritromicina pot inhibir la metabolització de la digoxina a nivell intestinal .

Hi ha casos descrits de toxicitat per l'administració concomitant amb ergòtics que tingueren hipertensió, cianosi, parestèsies i vasospasmes a les extremitats.

Les rifamicines (rifampicina, rifabutina) poden disminuir les concentracions plasmàtiques de claritromicina per inducció del seu metabolisme .

L'administració concomitant amb zidovudina en disminueix les concentracions plasmàtiques, mentre que l'administració amb ritonavir augmenta els nivells plasmàtics de la CL i del seu metabòlit actiu .

- Utilització en grups especials¹

- ✓ Embaràs. La claritromicina s'ha mostrat tòxica per a l'embrió, administrada en dosis molt altes en animals. No se'n recomana la utilització per manca d'informació quant a la seva seguretat.
- ✓ Mares lactants: No es coneix si s'excreta a la llet i pel fet que no es disposa de suficient informació no se'n recomana la utilització.
- ✓ Nens. No hi ha informació de l'eficàcia i la seguretat en nens menors de 12 anys d'edat.
- ✓ Ancians. Es pot utilitzar sense modificar-ne la pauta.
- ✓ Insuficiència renal: No es necessita ajustar la pauta (dosi o interval d'administració) en la insuficiència renal lleu. En cas d'insuficiència renal severa s'ha de disminuir la dosi o bé augmentar l'interval d'administració (amb aclariments de creatinina d'entre 30 i 60 ml/min es recomanen reduccions del 50% i si l'aclariment és menor de 30 ml/min s'ha de reduir la dosi en un 75%). No se'n recomana l'administració conjunta amb ranitidina, subcitrat de bismut en pacients amb aclariments de creatinina inferiors a 25 ml/min. No hi ha informació en pacients hemodialitzats ni sotmesos a diàlisi peritoneal.
- ✓ Insuficiència hepàtica: La informació és limitada. Sembla ser que no es necessita ajustar la pauta en casos d'insuficiència hepàtica.

ANÀLISI COMPARATIVA:

- Eficàcia

La informació disponible es centra sobretot en les bronquitis agudes i les reaguditzacions de les BNCO i s'ha comparat amb la CL convencional, l'amoxicil·lina-clavulànic i la penicil·lina V. No s'han realitzat estudis en pacients amb patologies greus.

En les bronquitis agudes i les reaguditzacions de la BNCO: els assaigs clínics comparatius amb CL obtenen resultats similars en el percentatge de pacients amb curació clínica (al voltant del 90%), igual que en l'eradicació bacteriològica. En dos assaigs comparatius entre CLU i amoxicil·lina-clavulànic els resultats són també similars quant a la curació clínica i bacteriològica. No hi ha més estudis comparatius amb altres penicil·lines, altres macròlids, cefalosporines, tetraciclins o quinolones fluorades.

En les sinusitis agudes: Només hi ha un assaig en el qual es compara la CLU amb CL en pacients amb sinusitis maxil·lar aguda, amb taxes de curació clínica (85% *versus* 79%) i radiològica similars (al voltant del 90%), sense que s'hagin fet més comparacions amb altres antibiòtics considerats d'elecció en la indicació (penicil·lines com l'amoxicil·lina o l'amoxicil·lina-clavulànic).

En les faringoamigdalitis aguda: Només un assaig clínic en el qual s'ha comparat CLU amb penicil·lina V sense detectar diferències rellevants en l'eficàcia (95% per a la CLU i 97% per a la penicil·lina).

Conclusió: *L'EFICÀCIA DE LA CLU ÉS SIMILAR A LA DE LA CLARITROMICINA CONVENCIONAL I A LA DELS ANTIBIÒTICS AMB QUÈ S'HA COMPARAT (AMOXICIL·LINA-CLAVULÀNIC I PENICIL·LINA V).*

- Seguretat comparada

La freqüència i el perfil de presentació de les reaccions adverses és, sembla ser, similar a la de CL. Els assaigs clínics realitzats suggereixen que no hi hauria diferències rellevants quant a la seguretat amb els antibiòtics amb els quals s'ha comparat (amoxicil·lina, amoxicil·lina-clavulànic i penicil·lina V).

Conclusió: *SEGURETAT SIMILAR A LA DELS ANTIBIÒTICS AMB QUÈ S'HA COMPARAT (CLARITROMICINA ESTÀNDARD, AMOXICIL·LINA, AMOXICIL·LINA-CLAVULÀNIC, PENICIL·LINA V).*

- Pauta

Presenta una pauta d'administració còmoda (1 vegada al dia). Tot i que l'administració única diària podria afavorir un millor compliment sobretot en comparació amb antibiòtics que precisen 3 i 4 preses al dia (com l'amoxicil·lina, l'amoxicil·lina-clavulànic o la penicil·lina V), no hem trobat cap estudi que ho hagi avaluat de forma específica.

Quant a la durada dels tractaments, en les reaguditzacions de la BNCO s'han avaluat pautes de 7 dies de CLU comparades amb CL convencional durant 7 dies o bé 10 dies d'amoxicil·lina-clavulànic, en la sinusitis el tractament ha durat 14 dies i en la faringoamigdalitis s'ha comparat la CLU durant 5 dies amb penicil·lina V durant 10 dies. Només en un assaig en el qual s'inclouen sobretot pacients amb bronquitis aguda s'ha comparat una pauta de 5 dies de durada de CLU amb CL. En la fitxa tècnica es recomana utilitzar pautes de 6-14 dies de durada segons criteri mèdic. Caldria disposar de més informació de l'eficàcia de les pautes curtes per poder recomanar-les de forma generalitzada (sobretot en reaguditzacions de BNCO, pneumònies i sinusitis agudes).

Cal recordar així mateix que la CLU s'ha de prendre després dels menjars.

Conclusió: *AVANTATGE EN LA PAUTA PER LA COMODITAT D'UNA ÚNICA ADMINISTRACIÓ DIÀRIA SOBRETOT QUAN ES COMPARA AMB ANTIBIÒTICS QUE REQUEREIXEN 3 O 4 PRESES/DIA . MANCA INFORMACIÓ PER RECOMANAR PAUTES CURTES SOBRETOT EN REAGUDITZACIONS BNCO, PNEUMÒNIES I SINUSITIS AGUDES.*

- Cost

REAGUDITZACIÓ BNCO

	TRACTAMENT PTA	TRACTAMENT EUROS
Claritromicina unidia 500 mg/dia 7 d	5.278	31,72
Claritromicina unidia 1.000 mg/dia 7 d	7.917	47,58
Claritromicina 250 mg/12 hores 10 d	5.480	32,9
Cefuroxima-axetil 250 mg/12 hores 10 d	4.993	30,0
Amoxicil·lina-clavulànic 500-125 mg/ 8h 10 d	3.338	20,1
Eritromicina 500 mg/6 hores 10 d	2.781	16,7

FARINGOAMIGDALITIS AGUDA

	TRACTAMENT PTA	TRACTAMENT EUROS
Clarithromicina unidia 500 mg/dia 5 d	2.639	15,86
Clarithromicina 250 mg/12 hores 10 d	5.480	32,9
Eritromicina 500 mg/6 hores 10 d	2.781	16,7
Clarithromicina unidia 500 mg/dia 6 d	2.639	15,9
Amoxicil·lina 500 mg/8 hores 10 d*	1.359	8,2
Penicil·lina V 250 mg/6 hores 10 d (o 500 mg/12 hores)	1.164	7,0

*Preu de referència.

SINUSITIS AGUDA

	TRACTAMENT PTA	TRACTAMENT EUROS
Clarithromicina unidia 500 mg/dia 14 d	7.917	47,58
Clarithromicina unidia 1.000 mg/dia 14 d	13.195	79,30
Clarithromicina 250 mg/12 hores 10-14 d	6.850	41,2
Amoxicil·lina-clavulànic 500-125/ 8h 10-14 d	4.457	26,8
Eritromicina 500 mg/6 hores 10-14 d	2.542	15,3

Conclusió: *EL COST DEL TRACTAMENT ÉS SUPERIOR AL DELS ANTIBIÒTICS DE COMPARACIÓ QUAN S'UTILITZEN LES PAUTES AVALUADES EN ELS ASSAIGS CLÍNICS.*

DICTAMEN: POCA O NUL·LA MILLORA TERAPÈUTICA. ES RECOMANA CONTINUAR UTILITZANT EL TRACTAMENT CONSIDERAT D'ELECCIÓ PER LA SEVA SIMILITUD EN TERMES D'EFICÀCIA I SEGURETAT I COST MENOR RESPECTE AL NOU MEDICAMENT.

BIBLIOGRAFIA

1. Biaxin XL filmtab (clarithromycin extended-release tablets). Final Draft Package Insert 03/06/00. Fitxa tècnica del producte presentada al registre de la FDA per laboratoris Abbott.

2. Abad F, Gálvez MA, García AG. Farmacocinética, eficacia y seguridad de la claritromicina, en una dosis al día, para las infecciones respiratorias. *Med Clin, Monogr* 2001;2:87-92.
3. Adam D, Glaser-Caldow E, Wachter J, Brueckner OJ, Hein J, Kroemer B, Hirsch J. Comparative Efficacy of Clarithromycin Immediate-Release Formulations in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection. *Clin Ther* 2001;23:585-95.
4. Adler JL, Jannetti W, Schneider D, Zhang J, Palmer R, Notario G. Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Clarithromycin Extended-Release and Immediate-Release Formulations in the Treatment of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *Clin Ther* 2000;22:1410-20.
5. Anzueto A, Fisher CL, Busman T, Olson CA. Comparison of the Efficacy of Extended-Release Clarithromycin Tablets and Amoxicillin/Clavulanate Tablets in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *Clin Ther* 2001;23:72-86.
6. Chu KM, Kwok KF, Law SYK, Wong JG. One-week Once-daily Triple Therapy for *Helicobacter pylori*-A Pilot Study. *Hepato-Gastroenterol* 2000;47:1624-6.
7. Guay DRP, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA. Pharmacokinetics and Tolerability of Extended-Release Clarithromycin. *Clin Ther* 2001;23:566-77.
8. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Cheybani K, Yeramian P, Smith S, Neil G. Once-Daily Therapy for *H. pylori* Infection: A Randomized Comparison of Four Regimens. *Am J Gastroenterol* 1999;94:962-6.
9. McLeod CM, Schotzinger RJ, Vanhove G, Bachand RT. Pharmacokinetics and Safety of a Once-Daily Clarithromycin Formulation. *Advances in Therapy* 1999;16:1-12.
10. Murray JJ, Solomon E, McCluskey D, Zhang J, Palmer R, Notario G. Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Clarithromycin Extended-Release and Immediate-Release Formulations in the Treatment of Adult Patients with Acute Maxillary Sinusitis. *Clin Ther* 2000;22:1421-32.
11. Odenholt-Tornqvist I, Löwdin E, Cars O. Postantibiotic Effects and Postantibiotic Sub-MIC Effects of Roxithromycin, Clarithromycin, and Azithromycin on Respiratory Tract Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:221-6.
12. Offman E, Varin F, Nolan T, Bayliff CD, Bombassaro AM, McCormack DG. Oral Absorption of Clarithromycin in Acute Illness and During Convalescence in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2000;117:1090-3.
13. Scaglione F, Demartini G, Dugagni S, Frascini F. In vitro Comparative Dynamics of Modified-Release Clarithromycin and of Azithromycin. *Chemother* 2000;46:342-52.
14. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne, Embil JM, Gin AS, Karlovsky JA. Review of Macrolides and Ketolides. *Focus on Respiratory Tract Infections. Drugs* 2001;61:443-98.
15. García de Lomas J y Grupo para la vigilancia de patógenos respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin* 1998, 110 (suppl 1):44-51.