

Claritrom[®]

Claritromicina 500 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Claritrom[®] 500 mg contiene: Claritromicina 500 mg; excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón, Polivinilpirrolidona, Polietilenglicol, Celulosa microcristalina, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, c.s.

INDICACIONES:

Tratamiento de las infecciones leves a moderadas causadas por las cepas de microorganismos sensibles a claritromicina, tales como:

Adultos: Exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía debida a *M. Pneumoniae* o *S. Pneumoniae*.

Faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*, como alternativa al tratamiento de primera línea, en los casos en que éste no puede utilizarse (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y en la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM).

Sinusitis maxilar aguda debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras cutáneas debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico) Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.

Úlcera duodenal para la erradicación de *H. pylori*, en presencia de inhibidores de la secreción ácida.

Prevención de la enfermedad diseminada por el CMA en pacientes con infección HIV avanzada.

Niños: Otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Faringitis/amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*.

Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*. Infección no complicadas de la piel y sus estructuras cutáneas debido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico macrólido semisintético.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La Claritromicina ejerce su acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis proteica bacteriana a través de su enlace a las subunidades ribosómicas 50s de las bacterias sensibles.

Tanto in vitro como en infecciones clínicas la claritromicina ha demostrado actividad contra la



mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios grampositivos: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Nota: La mayor parte de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y a la oxacilina muestran resistencia cruzada a la claritromicina.

Aerobios gramnegativos: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.

Otros aerobios: Mycoplasma pneumoniae.

Micobacterias: Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende: Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

La producción de beta-lactamasas no afecta la actividad de la claritromicina.

En estudios in vitro la claritromicina exhibe actividad contra la mayoría de las cepas de los microorganismos enumerados a continuación, pero se desconoce la implicancia clínica. Sin embargo, la seguridad y eficacia de claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios grampositivos: Estreptococos (Grupos C, F, G), Estreptococos del grupo Viridans, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae.

Anaerobios grampositivos: Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes.

Anaerobios gramnegativos: Bacteroides melaninogenicus.

Aerobios gramnegativos: Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida.

Otros microorganismos aerobios: Chlamydia trachomatis.

El principal metabolito hepático de claritromicina, la 14-hidroxiclaritromicina tiene también actividad antibacteriana en el hombre. La actividad sobre la mayoría de los microorganismos es una o dos veces menor que la de la droga madre pero sobre H. influenzae es el doble. En estudios in vitro e in vivo se ha demostrado que claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a H. influenzae. Sin embargo, para aislados del complejo Mycobacterium Avium (CMA) el metabolito 14-OH fue 4 a 7 veces menos activo que la claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA se desconoce.

Actividad in vitro contra micobacterias: Datos in vitro e in vivo (animales) demostraron que este antibiótico tiene actividad significativa frente a dos especies de micobacterias: M. avium y M. leprae.

Actividad in vitro de la claritromicina contra Helicobacter pylori: 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.

FARMACOCINÉTICA:

En el hombre, después de su administración oral, la claritromicina se absorbe rápidamente siendo la biodisponibilidad absoluta del 50%. Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 70%.

Voluntarios sanos: con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito 14-hidroxiclaritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, los niveles de 14-hidroxiclaritromicina a estado estacionario no aumentaron proporcionalmente con las dosis de claritromicina, y la vida media

aparente de ambos tendió a ser más prolongada con las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas.

En adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg de claritromicina la excreción urinaria representó el 37,9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. Sin embargo, el clearance renal de la claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. La eliminación fecal representó el 40,2% y el 29,1% de dichas dosis respectivamente.

La claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales excepto el SNC (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con barrera hematoencefálica normal). Las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado donde la relación tejido/plasma fue de 10 a 20).

Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y tejidos gástricos son superiores cuando claritromicina es coadministrado con omeprazol que cuando es administrada sola.

Insuficiencia hepática: no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del estado estacionario y el clearance sistémico de la claritromicina entre individuos normales y pacientes con disfunción hepática. En cambio, las concentraciones de estado estacionario del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática.

Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado estacionario comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes.

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal.

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

Infecciones por Mycobacterium avium: las concentraciones de estado estacionario de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina después de la administración de dosis usuales de claritromicina a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en individuos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones micobacterianas, las concentraciones de claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en individuos normales.

POSOLÓGIA:

Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis usual recomendada de claritromicina es 250 mg dos veces al día. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 500 mg dos veces por día. La duración usual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min): reducir la dosis de claritromicina a la mitad; por ejemplo, 250 mg 1 vez al día ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. En estos pacientes el tratamiento no deberá continuarse más allá de los 14 días.

Insuficiencia hepática: en pacientes con moderado o severo compromiso hepático, pero con función renal normal, no se requiere ajuste de la dosificación.

Ancianos, con función renal normal: no se requiere ajuste de dosis.

Infecciones micobacterianas: la dosis inicial recomendada para adultos es 500 mg 2 veces al

día. Si no se observara respuesta clínica o bacteriológica luego 3-4 semanas, la dosis puede incrementarse a 1 g dos veces al día.

Deberá continuarse el tratamiento para infecciones diseminadas por el CMA en pacientes con SIDA mientras se demuestre su eficacia clínica y bacteriológica. La claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos.

Profilaxis del CMA: la dosificación de claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día.

Eradicación de H. pylori: los regímenes de triple terapia recomendados son:

Claritromicina 500 mg dos veces al día + amoxicilina 1 g dos veces al día + Inhibidor de la Bomba de Protones (IBPs), durante 10 días.

Claritromicina 500 mg tres veces al día + IBPs durante 14 días, seguidos de IBPs durante 14 días adicionales.

Claritromicina 500 mg tres veces al día + IBPs durante 14 días. Se podrá requerir supresión ácida posterior a completar la cicatrización ulcerosa.

La claritromicina puede ser tomada con o fuera de las comidas y puede ingerirse con leche.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes hipersensibles a la Claritromicina o a otros macrólidos. Pacientes que se encuentran recibiendo concomitantemente terfenadina, pimozida o cisapride.

ADVERTENCIAS:

Se ha registrado colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, la cual puede variar de leve a severa. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora colónica normal y puede favorecer la proliferación de clostridios. Una toxina producida por *C. difficile* sería la causante principal de la colitis asociada a antibióticos. Deberá considerarse este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea con posterioridad a la administración de agentes antibacterianos. Después de establecido este diagnóstico, deberán tomarse medidas adecuadas. Los casos leves en general responden a la suspensión del antibiótico. Los moderados a severos requieren aporte de líquidos y fluidos, suplemento proteico y un antibacteriano efectivo sobre el agente etiológico mencionado.

La claritromicina será utilizada durante el embarazo sólo excepcionalmente si no existe un tratamiento alternativo apropiado. El médico deberá evaluar la relación beneficio-riesgo de administrar claritromicina a pacientes embarazadas o con presunción de embarazo. Si ocurriese embarazo durante el tratamiento con claritromicina la paciente deberá ser advertida de los riesgos para el feto. (Véase **PRECAUCIONES - Embarazo**).

PRECAUCIONES:

Generales: Se deberá considerar la posibilidad de resistencia cruzada entre la claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y renal: la claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón, en consecuencia, deberá administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática y en aquellos con disfunción renal moderada a severa.

Los parámetros farmacocinéticos (C_{máx}, AUC de claritromicina y de 14-hidroxclaritromicina) en gerontes son superiores a los observados en adultos jóvenes sanos. Estos cambios se correlacionan con la disminución en las funciones hepática y renal asociadas con la edad. En ensayos clínicos, los pacientes ancianos no tuvieron mayor incidencia de efectos adversos que los pacientes jóvenes. En ancianos con insuficiencia renal y hepática severa deberá considerarse un ajuste de dosis.

Embarazo y lactancia: No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el

embarazo y la lactancia. Estudios con claritromicina en distintas especies animales han demostrado efectos adversos sobre la evolución de la preñez y / o el desarrollo embrionario en dosis que produjeron niveles plasmáticos 2 a 17 veces los niveles alcanzados en tratamientos humanos con las máximas dosis recomendadas (dosis que son claramente tóxicas en la madre). La claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna.

Interacciones medicamentosas:

Teofilina/Carbamazepina: la administración conjunta de claritromicina con teofilina o carbamazepina se ha asociado al aumento de las concentraciones séricas de estas drogas. Se sugiere el control de los niveles séricos de estas drogas cuando se asocian con Claritromicina.

Warfarina: el uso simultáneo de claritromicina y warfarina en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante. Se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con ambas drogas. Digoxina: la administración conjunta con claritromicina conduce a niveles de digoxina elevados. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de digoxina.

Cisapride: se han informado elevación de los niveles plasmáticos de cisapride en pacientes que reciben en forma concomitante claritromicina y cisapride. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, torsade de pointes y fibrilación ventricular. Se han observado efectos similares en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina y pimozida. (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

Terfenadina: se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, torsade de pointes y fibrilación ventricular (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Omeprazol: la administración de 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con omeprazol 40 mg diarios en sujetos sanos incrementó las concentraciones de omeprazol en el estado estacionario.

Zidovudina: la administración oral concomitante de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado estacionario de la zidovudina. Se recomienda distanciar la toma de ambas drogas como mínimo 4 hs. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxiinosina.

Ritonavir: se ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas provoca una marcada inhibición del metabolismo de la claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no es necesaria ninguna reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con compromiso renal, deberán considerarse los siguientes ajustes posológicos: CLcr entre 30 y 60 ml/min, la dosis de claritromicina será reducida un 50%, CLcr menor de 30 ml/min, la dosis será reducida en un 75%. Dosis de claritromicina mayores a 1 g no deberán administrarse concomitantemente con ritonavir.

Drogas metabolizadas por el sistema citocromo P 450: Como con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben concomitantemente drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (warfarina, alcaloides del ergot, triazolam, midazolam, lovastatin, disopiramida, fenitoína, y ciclosporina) puede estar asociado con elevaciones en los niveles de estas drogas.

REACCIONES ADVERSAS:

Habitualmente la claritromicina es bien tolerada y los efectos adversos son leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente reportados son de tipo gastrointestinal: diarrea (3%), náuseas (3%), dispepsia (2%), y dolor abdominal (2%). También se ha reportado cefalea (2%), alteración del gusto (3%), y elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Ocasionalmente se ha reportado disfunción hepática, incluyendo elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y es usualmente reversible. En muy raras circunstancias se ha observado insuficiencia hepática con evolución fatal y generalmente ha estado asociada con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.

Otros efectos adversos observados tras la administración oral de claritromicina fueron:

Alérgicos: urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso: mareos, ansiedad, insomnio y pesadillas, hasta confusión, alucinaciones y psicosis; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con claritromicina.

Sentidos: pérdida auditiva, usualmente reversible al suspender el tratamiento; alteración del sentido del olfato, usualmente unido a perversión del gusto.

Cardiovasculares: Raramente la eritromicina se ha asociado con arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y torsade de pointes en individuos con intervalo QT prolongado.

Otros: glositis, estomatitis, moniliasis oral y decoloración de la lengua, decoloración de dientes (reversible usualmente con una limpieza dental realizada por un odontólogo).

Ha habido casos aislados de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina; y trombocitopenia.

Alteraciones de Laboratorio:

Hepáticos: elevación de TGP < 1%, TGO < 1%; GGT < 1%, fosfatasa alcalina < 1%, LDH < 1%, bilirrubina total < 1%. Hematológicos: leucopenia (< 1%), prolongación del tiempo de protrombina (1%).

Renales: elevación el nitrógeno ureico (4%), creatina sérica elevada (< 1%).

Los datos de GGT, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina provienen de estudios en adultos solamente.

Pacientes Inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 y 2 g de claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y sequedad bucal.

En base a este criterio, alrededor del 2-3% de los pacientes inmunodeprimidos que recibieron 1 ó 2 g de claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de TGO y TGP y recuento de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tuvieron niveles elevados de nitrógeno ureico. Se observó una incidencia levemente mayor de valores anormales en pacientes que recibieron 4 g diarios en todos los parámetros, excepto en el recuento leucocitario.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosis de claritromicina puede asociarse a síntomas gastrointestinales. Tras la ingestión de 8 g de claritromicina un paciente con antecedentes de trastorno bipolar manifestó

estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas asociados a la sobredosis de claritromicina deben tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y con medidas generales de soporte. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal carecen de utilidad para la remoción de claritromicina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/4962-6666.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 16 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica.

**CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 25°C Y AL ABRIGO DE LA LUZ.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.608.

Elaborado en Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María José Villaraza, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



**ABRIL 2012
4178-01**