

Claribiotic 500

Claritromicina 500 mg

Claribiotic 125/250

Claritromicina 125 mg/5 ml - 250 mg/5 ml



Baliarda

Expendio bajo receta archivada Industria Argentina

Comprimidos recubiertos Granulado para suspensión oral

FORMULA:

Claribiotic 500:

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina 500,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

Claribiotic 125:

Cada 5 ml de la suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina 125,00 mg.

Excipientes: Carbopol 934P, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, aceite de castor, carboximetilcelulosa sódica, esencia de frutilla, goma xantán, sucralosa, benzoato de sodio, dióxido de titanio, azúcar refinada, ácido cítrico, citrato de sodio dihidrato, dióxido de silicio coloidal, c.s.p. 5 ml.

Claribiotic 250:

Cada 5 ml de la suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina 250,00 mg.

Excipientes: Carbopol 934P, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, aceite de castor, carboximetilcelulosa sódica, esencia de frutilla, goma xantán, sucralosa, benzoato de sodio, dióxido de titanio, azúcar refinada, ácido cítrico, citrato de sodio dihidrato, dióxido de silicio coloidal, c.s.p. 5 ml.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibiótico macrólido semisintético. (Código ATC: J01FA09)

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 pulmo-

nar obstructiva crónica debida a *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad debida a *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia 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 intramuscular).

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*, *S. pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

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

Prevención de la enfermedad diseminada por el complejo Mycobacterium avium (CMA) en pacientes con infección HIV avanzada.

Niños:

Otitis media aguda causada por *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.

Faringitis / amigdalitis causada por *S. pyogenes*.

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

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras cutáneas debido a *S. aureus* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Neumonía adquirida en la comunidad debida a *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*.

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

A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a drogas y mantener la eficacia de claritromicina y de otras drogas antibacterianas, claritromicina debe ser usada sólo para tratar o prevenir infecciones comprobadas o cuando se sospeche firmemente que son causadas por bacterias susceptibles. En base a los resultados del cultivo e información acerca de la susceptibilidad, se deberá seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de esta información, datos epidemiológicos y patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

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, claritromicina ha de-

mostrado actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios grampositivos: S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes.

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

Aerobios gramnegativos: H. influenzae, H. parainfluenzae, M. catarrhalis.

Otros aerobios: M. pneumoniae, C. pneumoniae (TWAR).

Micobacterias: CMA, que comprende M. avium, M. intracellulare. La producción de betalactamasas no afecta la actividad de claritromicina.

En estudios *in vitro*, 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: Prevotella melaninogenica.

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

Otros microorganismos aerobios: Chlamydia trachomatis.

El principal metabolito hepático de claritromicina, 14-hidroxi-claritromicina, también tiene actividad antibacteriana en el hombre. Su 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-hidroxi-claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *H. influenzae*. Sin embargo, para aislados de CMA, el metabolito 14-hidroxi fue 4 a 7 veces menos activo que 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 claritromicina contra H. pylori:* claritromicina es bactericida para *H. pylori*, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a *H. pylori* es mayor a pH neutro que a pH ácido.

FARMACOCINETICA:

En el hombre, después de su administración oral, claritromicina se absorbe rápidamente, siendo la biodisponibilidad absoluta de comprimidos conteniendo 250 mg de claritromicina del 50%. En el adulto, la biodisponibilidad de 10 ml de la suspensión de 125 mg/5 ml o 250 mg/5 ml fue similar a la de los comprimidos de 250 ó 500 mg de claritromicina, respectivamente.

En niños, claritromicina ha demostrado una buena biodisponibilidad y su perfil farmacocinético concuerda con los resultados obtenidos en adultos a los que se les administró la misma formulación en suspensión. Los resultados indicaron que la droga se absorbe rápida y extensamente en los niños salvo por una leve demora en el comienzo de la absorción.

Claritromicina 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 administrado en comprimidos, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. En el adulto, la administración de 250 mg de claritromicina como suspensión en forma conjunta con la comida ocasiona una disminución leve de la C_{max} y de la extensión de la absorción, mientras que en niños se observa un aumento leve de dichos parámetros.

A dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 70%.

Con dosis de 250 mg en comprimidos, dos veces al día, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario se alcanzó en 2 ó 3 días, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y de su principal metabolito 14-hidroxi-claritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Luego de la administración de 250 mg de claritromicina como suspensión dos veces al día en adultos sanos en ayunas, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario se alcanzó a los 2-3 días de la primera toma, y la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito 14-hidroxi-claritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 7 horas, respectivamente.

Con dosis de 500 mg dos veces al día, los niveles de 14-hidroxi-claritromicina en el 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 claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas.

En adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 500 mg de claritromicina en comprimidos cada 12 horas, un 20% de la dosis más baja y el 30% de la más alta se excretó en orina como droga sin metabolizar. En cambio, luego de una dosis oral de 250 mg cada 12 horas como suspensión (125 mg de claritromicina/5 ml), aproximadamente un 40% es excretado en orina como droga sin metabolizar. 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.

Claritromicina y su metabolito 14-hidroxi 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 penetra dentro del fluido del oído medio de niños

con otitis media secretoria.

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 en el estado estacionario y el clearance sistémico de claritromicina entre individuos normales y pacientes con disfunción hepática. En cambio, las concentraciones en el estado estacionario del metabolito 14-hidroxi fueron marcadamente más bajas en el grupo de pacientes 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 en el 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. *Pacientes de edad avanzada:* los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes de edad avanzada 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 en el estado estacionario de claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina, 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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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.

Guía posológica recomendada:

	Indicación	Dosis (cada 12 horas)	Duración del tratamiento
Exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Causada por <i>M. catarrhalis</i> y <i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7-14 días
	Causada por <i>H. influenzae</i> y <i>H. parainfluenzae</i>	500 mg	
Sinusitis maxilar aguda.		500 mg	14 días

Indicación	Dosis (cada 12 horas)	Duración del tratamiento
Neumonía adquirida en la comunidad.	250 mg	7-14 días
Faringitis / amigdalitis.	250 mg	10 días
Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras cutáneas.	250 mg	7-14 días
Para infecciones causadas por <i>H. parainfluenzae</i> , se recomienda una duración del tratamiento de 7 días.		
Para infecciones causadas por <i>H. influenzae</i> , se recomienda una duración del tratamiento de 7 días.		

Erradicación de *H. pylori* (para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal):

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 (IBP) una o dos veces al día, durante 10 o 14 días.

Los regímenes de terapia dual recomendados son:

- Claritromicina 500 mg tres veces al día + IBP una vez al día durante 14 días, seguidos de IBP durante 14 días adicionales para la curación de la úlcera y el alivio de los síntomas.

Infecciones micobacterianas:

Para la prevención y el tratamiento de la enfermedad diseminada por CMA la dosis recomendada es de 500 mg de claritromicina, dos veces al día.

Claritromicina debería ser utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos.

En pacientes con SIDA, el tratamiento para infecciones diseminadas por el CMA deberá continuarse en tanto se demuestre eficacia clínica y bacteriológica.

Niños de 6 meses a 12 años:

La dosis usual recomendada para infecciones no micobacterianas es de 7,5 mg/kg cada 12 horas, hasta un máximo de 500 mg dos veces al día. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días, dependiendo de la severidad de la infección. La duración del tratamiento para faringitis estreptocócica y otitis media aguda deberá ser como mínimo de 10 días.

Infecciones micobacterianas:

Para la prevención y el tratamiento de la enfermedad diseminada por CMA, la dosis recomendada es de 7,5 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 500 mg dos veces al día.

No se han realizado estudios con claritromicina para la prevención de la enfermedad por CMA en la población pediátrica. La dosis recomendada deriva de los estudios con claritromicina en el tratamiento de la enfermedad por CMA en niños.

Claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos.

En pacientes con SIDA, el tratamiento para infecciones diseminadas por el CMA deberá continuarse en tanto se demuestre eficacia clínica y bacteriológica.

Guía posológica recomendada:

- CLARIBIOTIC 125 / 250

Peso (kg)	Dosis c/12 hs.	CLARIBIOTIC 125	CLARIBIOTIC 250
8-11*	62,5 mg	2,5 ml c/12 hs.	1,25 ml c/12 hs.
12-19	125 mg	5 ml c/12 hs.	2,5 ml c/12 hs.
20-29	187,5 mg	7,5 ml c/12 hs.	3,75 ml c/12 hs.
30-40	250 mg	10 ml c/12 hs.	5 ml c/12 hs.

* Niños con <8 kg: 7,5 mg/kg 2 veces al día.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal severa (Cl_{cr} <30 ml/min): en pacientes con insuficiencia renal severa se debe reducir la dosis de claritromicina a la mitad. 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 dosis.

Pacientes de edad avanzada, con función renal normal: no se requiere ajuste de la dosis en esta población.

Modo de administración:

Claritromicina puede ser administrada con o fuera de las comidas y puede ingerirse con leche.

- Claribiotic 125/250 (granulado para suspensión oral):

Reconstituir la suspensión de acuerdo a las siguientes instrucciones:

1. Agregar agua hasta la marca indicada en la etiqueta y agitar enérgicamente.

2. Volver a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la marca y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Conservar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30°C) y emplear dentro de los 14 días. No refrigerar. Agitar bien antes de cada uso.

Una vez preparada la suspensión como se detalla más arriba, la misma se puede administrar con vaso dosificador o con jeringa dosificadora.

• **Administración con vaso dosificador:**

- Medir el volumen indicado por el médico y administrar. No masticar los gránulos.

- Cerrar perfectamente el frasco que contiene la suspensión y lavar el vaso dosificador con agua hervida fría, de manera que quede apto para la próxima utilización.

• **Administración con jeringa dosificadora:**

- Retirar el inserto perforado del extremo de la jeringa dosificadora.

- Insertar el mismo en la boca del frasco y presionar hasta que calce perfectamente.

- Introducir la jeringa dosificadora en el orificio del inserto perforado ya colocado.

- Invertir el frasco y aspirar la suspensión tirando del émbolo lentamente hasta la marca correspondiente al volumen y/o peso que se desee administrar.

- Retirar la jeringa dosificadora del inserto. Descargar la suspensión en la boca del paciente, deslizando el émbolo hacia abajo. No masticar los gránulos.

- Cerrar el frasco sin retirar el inserto perforado.

- Separar los componentes de la jeringa y lavarlos con abundante agua fría de manera que queden aptos para la próxima utilización.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes hipersensibles a claritromicina, eritromicina o a otros macrólidos. Pacientes con antecedentes de ictericia colestásica o disfunción hepática asociadas al uso previo de claritromicina. Pacientes que se encuentran recibiendo concomitantemente terfenadina, pimozida, astemizol, cisapride, ranolazina, ticagrelor o ergotamina/dihydroergotamina. Pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático tratados concomitantemente con colchicina. Pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular tipo torsión de puntas y fibrilación ventricular, o en condiciones proarrítmicas en curso como hipocalcemia o hipomagnesemia.

ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad: en raras ocasiones se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad agudas, como anafilaxia, y reacciones dermatológicas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Asimismo, se han reportado casos de exantema medicamentooso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y púrpura de Henoch-Schönlein. En caso de ocurrir una reacción alérgica, se deberá discontinuar el tratamiento e instituir una terapia adecuada.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: se ha registrado colitis pseudomembranosa por *C. difficile* con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo 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.

Hepatotoxicidad: se ha reportado disfunción hepática, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis colestásica y/o hepatocelular, con o sin ictericia, asociadas al tratamiento con claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. En algunos casos en los que la insuficiencia hepática estaba asociada a enfermedades subyacentes graves y/o medicaciones concomitantes, se reportaron casos fatales. Discontinuar inmediatamente la administración de claritromicina si se presentan signos o síntomas de hepatitis.

Prolongación del intervalo QT: durante el tratamiento con antibióticos macrólidos, incluyendo claritromicina, se ha observado prolongación del intervalo QT, con el consiguiente riesgo de arritmias cardíacas como taquicardia ventricular tipo torsión de puntas. Asimismo, durante la vigilancia postcomercialización se han reportado casos de taquicardia ventricular tipo torsión de puntas en pacientes tratados con claritromicina.

El médico tratante debe considerar el riesgo de taquicardia ventricular tipo torsión de puntas y de ataque cardíaco fatal con claritromicina cuando se considera esta droga como opción de tratamiento en pacientes que presentan riesgo de eventos cardiovasculares. Se consideran grupos de riesgo a los pacientes que presentan:

- Prolongación del intervalo QT.

- Historia de taquicardia ventricular tipo torsión de puntas, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca descompensada.

- Hipocalcemia o hipomagnesemia no corregida.

- Bradicardia clínicamente significativa o que reciben drogas antiarrítmicas de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (dofetilida, amiodarona, sotalol).

Los pacientes de edad avanzada podrían ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados a claritromicina.

PRECAUCIONES:

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

Desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos: la prescripción de claritromicina en ausencia de una prueba o una sospecha firme de infección o como indicación profiláctica puede no proveer un beneficio para el paciente, e incrementa el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a la droga.

Exacerbación de *miastenia gravis*: en pacientes tratados con claritromicina se reportó exacerbación de la *miastenia gravis* y aparición de síntomas de síndrome miasténico.

Porfiria aguda: en pacientes con antecedentes de porfiria aguda no debe administrarse claritromicina en combinación con ranitidina citrato de bismuto (véase *Interacciones medicamentosas*).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y renal: 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.

Pacientes de edad avanzada: los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y ABC de claritromicina y de 14-hidroxi-claritromicina) en pacientes de edad avanzada 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 de edad avanzada no tuvieron mayor incidencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes.

En pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal y hepática severa deberá considerarse un ajuste de dosis.

Embarazo: no se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo. Estudios con claritromicina en distintas especies animales han demostrado efectos adversos sobre la evolución de la preñez y/o el desarrollo embriofetal 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).

Claritromicina será utilizada durante el embarazo sólo excepcionalmente si no existe un tratamiento alternativo apropiado. El médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio 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 y lactancia*).

Lactancia: claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna, por lo tanto se debe administrar con precaución durante la lactancia, y solo cuando no se disponga de otra terapéutica adecuada.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de claritromicina en pacientes pediátricos menores de 6 meses no ha sido establecida. La seguridad de claritromicina no ha sido estudiada en pacientes menores de 20 meses con CMA.

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 asocien con claritromicina.

Verapamilo, amlodipina, diltiazem y otros fármacos bloqueantes de canales de calcio: se han observado casos de hipotensión, bradicardia y acidosis láctica en pacientes tratados con estas drogas y claritromicina concomitantemente. Asimismo, se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes tratados de forma concomitante con claritromicina y bloqueantes de canales de calcio metabolizados por CYP3A4, principalmente en mayores a 65 años de edad.

Anticoagulantes orales: el uso simultáneo de claritromicina y anticoagulantes orales en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante. Durante la coadministración de claritromicina y warfarina existe un riesgo de hemorragia severa y elevaciones significativas del RIN y del tiempo de protrombina. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con ambas drogas.

Digoxina: la coadministración de claritromicina y digoxina (sustrato de glicoproteína-P) conduce a niveles de digoxina elevados. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de digoxina en pacientes que reciban esta coadministración, debido al riesgo de toxicidad por digoxina.

Cisapride: se han informado elevación de los niveles plasmáticos de cisapride en pacientes que reciben en forma concomitante cla-

ritromicina y cisapride. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT, incluyendo taquicardia ventricular tipo torsión de puntas y fibrilación ventricular. Se han observado efectos similares en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina y pimozida (véase CONTRAINDICACIONES).

Terfenadina / astemizol: 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 tipo torsión de puntas 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 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.

Colchicina: colchicina es un sustrato de CYP3A y de glicoproteína-P. Claritromicina, al igual que otros macrólidos, inhibe a CYP3A y a glicoproteína-P, pudiendo conducir a niveles incrementados de colchicina. En pacientes con función hepática y renal normal, la dosis de colchicina debe ser reducida si la coadministración es necesaria. Se recomienda el monitoreo de los pacientes en busca de síntomas clínicos de toxicidad por colchicina. Se han descrito reportes postcomercialización de toxicidad por colchicina en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina, especialmente en pacientes de edad avanzada y en algunos casos con insuficiencia renal. La administración conjunta de claritromicina y colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase CONTRAINDICACIONES).

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

Ranitidina citrato de bismuto: la administración concomitante de ranitidina citrato de bismuto con claritromicina, puede aumentar la concentración plasmática de ranitidina, bismuto y 14-hidroxi-claritromicina.

Zidovudina: la administración oral concomitante de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Se recomienda distanciar la toma de ambas drogas como mínimo 2 hs.

Didanosina: la administración simultánea de claritromicina y didanosina a 12 pacientes adultos infectados con HIV resultó en cambios estadísticamente no significativos en la farmacocinética de didanosina.

Ritonavir: la administración concomitante de ritonavir provoca un incremento de 77% en el ABC de claritromicina y un 100% de disminución en el ABC de 14-hidroxi-claritromicina.

Debido a la amplia ventana terapéutica de claritromicina no es necesaria ninguna reducción de la dosis en pacientes tratados con

ritonavir con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con compromiso renal, deberán considerarse los siguientes ajustes posológicos: *Cl_{cr}* entre 30 y 60 ml/min, la dosis de claritromicina será reducida un 50%; *Cl_{cr}* menor a 30 ml/min, la dosis será reducida en un 75%. Dosis de claritromicina mayores a 1 g no deberán administrarse concomitantemente con ritonavir.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal disminuida, cuando se utilice ritonavir como potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de la proteasa (como atazanavir, saquinavir).

Atazanavir: tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe una evidencia de interacción medicamentosa bidireccional. Tras la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día), los ABC de claritromicina y de atazanavir aumentan un 94% y 28% respectivamente; por lo tanto, cuando se administran conjuntamente, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Dado que las concentraciones de 14-hidroxi-claritromicina se reducen significativamente (un 70%) cuando la claritromicina se administra junto con atazanavir, debe considerarse un tratamiento antibacteriano alternativo para infecciones por *M. avium*. No deben administrarse dosis de claritromicina mayores a 1000 mg por día concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

Saquinavir: tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. Tras la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos, se observó que el ABC y la *C_{max}* de saquinavir en el estado estacionario aumentaron un 177% y 187%, respectivamente, en comparación con la administración de saquinavir solo. El ABC y la *C_{max}* de claritromicina aumentaron un 45% y 39%, respectivamente, mientras que el ABC y la *C_{max}* de 14-hidroxi-claritromicina disminuyeron un 24% y 34%, respectivamente, en comparación con la administración de claritromicina sola. No es necesario ajustar la dosis de claritromicina cuando se administra junto con saquinavir en pacientes con función renal normal.

Etravirina: la administración concomitante de claritromicina y etravirina disminuye el ABC de claritromicina y aumenta las concentraciones plasmáticas de 14-hidroxi-claritromicina. Ésta tiene menor actividad antibacteriana sobre el CMA que claritromicina, por lo tanto, en pacientes tratados con etravirina se debe considerar una alternativa terapéutica para la prevención y el tratamiento de infecciones micobacterianas.

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 P-450 (como warfarina, alcaloides del ergot, triazolam, midazolam, ciclosporina, alprazolam, alifostazol, pimozida, maraviroc, rifabutina, sildenafil, tacrolimus, cilostanilo, vinblastina, bromocriptina, carbamazepina, metilprednisolona) puede estar asociado con elevaciones en los niveles de estas drogas. No se recomienda la coadministración de los mencionados fármacos con claritromicina.

Se han reportado, asimismo, interacciones de eritromicina o claritromicina con drogas no metabolizadas por CYP3A, incluyendo hexobarbital, fenitoína y valproato.

El uso concomitante de inductores de CYP3A como fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifabutina, rifapentina y carbamazepina, puede aumentar el metabolismo de claritromicina reduciendo la eficacia del tratamiento. Se sugieren controles séricos de los niveles de inductores de CYP3A, ya que pueden verse incrementados debido al efecto inhibitorio de claritromicina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: como otros macrólidos, claritromicina eleva las concentraciones de estas drogas que son metabolizadas extensamente por CYP3A4 (como lovastatina, simvastatina, atorvastatina), e incrementa el riesgo de presentar miopatías, incluyendo rabdomiólisis. Han habido reportes de rabdomiólisis en pacientes tratados con estas drogas concomitantemente (véase CONTRAINDICACIONES). Se puede considerar el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que no sean metabolizados por CYP3A (como fluvastatina).

Quetiapina: la coadministración de claritromicina y quetiapina puede aumentar el ABC de quetiapina, y el riesgo de presentar síntomas de toxicidad por quetiapina (como somnolencia, hipotensión ortostática, estado alterado de la conciencia, síndrome neuroléptico maligno, prolongación del intervalo QTc). Por lo tanto, claritromicina y quetiapina se deben coadministrar con precaución.

Antiarítmicos: durante la administración concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida se reportaron casos de hipoglucemia y taquicardia ventricular tipo torsión de puntas. En consecuencia, se recomienda la realización de electrocardiogramas durante el tratamiento concomitante y el monitoreo de la concentración plasmáticas de la glucosa y de estas drogas.

Hipoglucemiantes orales / insulina: la inhibición de CYP3A por claritromicina puede tener lugar cuando se administran ciertos medicamentos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida. La administración concomitante de estos fármacos podría causar hipoglucemia, por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la glucemia durante esta coadministración.

Ergotamina/dihidroergotamina: la coadministración de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina se asoció con ergotismo agudo caracterizado por vasoespasmos e isquemia en las extremidades y otros tejidos incluyendo el SNC. En consecuencia, el tratamiento concomitante de claritromicina y estas drogas se encuentra contraindicado (véase CONTRAINDICACIONES).

Triazolobenzodiazepinas y benzodiazepinas: durante el tratamiento concomitante de claritromicina y triazolam o midazolam se observó una disminución del clearance de las benzodiazepinas y el consecuente incremento de sus efectos farmacológicos (como aumento del efecto sedante y sedación prolongada). Asimismo, se reportaron efectos sobre el SNC (como somnolencia, confusión) durante el tratamiento concomitante de claritromicina y triazolam. Se observó que, cuando una dosis única de midazolam se administró conjuntamente con claritromicina (500 mg dos veces al día durante 7 días), el ABC de midazolam aumentó 174%

y 600% tras la administración intravenosa y oral de midazolam, respectivamente. Cuando se administra conjuntamente claritromicina con midazolam por vía oral, se debe anticipar la posible prolongación y aumento de intensidad de los efectos de midazolam, por lo que se requiere realizar un ajuste de la dosis. Debe considerarse ajustar la dosis cuando se coadministran triazolam o alprazolam con claritromicina. De las benzodiazepinas que no son metabolizadas por CYP3A (como temazepam, nitraxepam, lorazepam), es poco probable una interacción de importancia clínica con claritromicina.

Inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil, tadalafil y vardenafil: los inhibidores de la fosfodiesterasa son metabolizados por CYP3A. Claritromicina puede inhibir esta vía y aumentar el ABC de los mismos. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de claritromicina e inhibidores de la fosfodiesterasa.

Tolterodina: la vía primaria del metabolismo de tolterodina es vía CYP2D6, en las poblaciones carentes de esta vía (metabolizados lentos), el metabolismo se realiza a través de CYP3A. La inhibición de CYP3A por efecto de la administración de claritromicina provoca un aumento significativo de la concentración plasmática de tolterodina. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de tolterodina cuando se administra con claritromicina.

Itraconazol: tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, por lo que podrían dar lugar a una interacción medicamento-sustrato bidireccional cuando se administran de forma concomitante. Claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol, mientras que itraconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de claritromicina. Los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas.

Fluconazol: la administración concomitante de 200 mg de fluconazol/día y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a un incremento en el ABC y la C_{min} en el estado estacionario de claritromicina del 18% y 33%, respectivamente. La concentración en el estado estacionario de 14-hidroxi-claritromicina no se vio afectada por la administración concomitante de fluconazol.

Aminoglicósidos: se recomienda administrar claritromicina con precaución con drogas ototóxicas, especialmente con aminoglicósidos (como gentamicina, estreptomicina).

REACCIONES ADVERSAS:

Habitualmente claritromicina es bien tolerada y las reacciones adversas son leves a moderadas. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas, tanto en pacientes adultos como pacientes pediátricos, luego de la administración de claritromicina son de tipo gastrointestinal: diarrea, náuseas, dolor abdominal, alteración del gusto, vómitos. También se ha reportado cefalea, dispepsia, reacción anafiláctica, candidiasis, insomnio, rash, elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Otras reacciones adversas, reportadas con menor frecuencia (<1%), incluyen: leucopenia, neutropenia, eosinofilia, prolongación

del intervalo QT, paro cardíaco, fibrilación auricular, extrasístoles, palpitaciones, vértigo, tinnitus, alteración en la audición, estomatitis, glositis, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, proctalgia, distensión abdominal, constipación, sequedad bucal, eructos, flatulencia, malestar, piroxia, astenia, dolor de pecho, escalofríos, fatiga, colestasis, hepatitis, hipersensibilidad, celulitis, gastroenteritis, infección, infección vaginal, aumentos séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, creatinina y urea, alteración del cociente albúmina/globulina, anorexia, disminución en el apetito, mialgia, espasmos musculares, rigidez de nuca, mareo, temblor, pérdida de conciencia, discinesia, somnolencia, ansiedad, nerviosismo, asma, epistaxis, embolismo pulmonar, urticaria, dermatitis ampollosa, prurito, hiperhidrosis, rash maculopapular.

Reacciones adversas postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga: trombocitopenia, agranulocitosis, hemorragia, pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes (reversible usualmente con una limpieza dental realizada por un odontólogo), reacciones anafilácticas, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), púrpura de Henoch-Schönlein, acné, alteraciones en el sueño, confusión, alucinaciones, psicosis, cambios del comportamiento, convulsiones, despersonalización, desorientación, comportamiento maniaco, depresión, parestesia, pérdida auditiva (usualmente reversible al suspender el tratamiento), pérdida o alteración del sentido del olfato, arritmia ventricular, taquicardia ventricular tipo torsión de puntas, rhabdomiolisis (en pacientes tratados concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol), falla hepática, ictericia hepatocelular, nefritis intersticial, falla renal, colitis pseudomembranosa.

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

Pacientes inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos que recibieron claritromicina durante largos períodos de tiempo (aproximadamente 10 meses) para la prevención de infecciones micobacterianas, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: cefalea, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, rash. También se reportaron elevaciones en los niveles séricos de AST, ALT y en el recuento de glóbulos blancos. Las principales reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento, en el 18% de los pacientes, fueron: cefalea, náuseas, vómitos, depresión, alteración del gusto.

En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo para 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.

Alrededor del 2-3% de los pacientes inmunodeprimidos que recibieron 1 ó 2 g de claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de ALT y AST. Las principales reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento durante las primeras 12 semanas del mismo, en el 8-12% de los pacientes, fueron: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, rash, astenia. Claritromicina en suspensión se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos con SIDA para el tratamiento de infecciones micobacterianas. El perfil de reacciones adversas observadas en esta población fue similar al observado en pacientes adultos.

Pacientes tratados para la erradicación de *H. pylori*: en estudios clínicos con pacientes tratados con claritromicina, omeprazol y amoxicilina, no se observaron reacciones adversas específicas para esta combinación. Las reacciones adversas reportadas fueron similares a las observadas previamente con el uso de sólo claritromicina, omeprazol o amoxicilina.

Se evaluó la seguridad del tratamiento combinado con claritromicina y omeprazol en cuatro estudios clínicos controlados, doble ciego, randomizados, en más de 300 pacientes que recibieron 500 mg de claritromicina, tres veces al día, y 40 mg/día de omeprazol durante 14 días, seguido de 20 mg/día o 40 mg/día de omeprazol durante 14 días adicionales. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: alteración del gusto, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, dolor abdominal, infección. El 3,5% de los pacientes discontinuó el tratamiento con claritromicina y omeprazol debido a las reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACION:

La sobredosis de claritromicina puede asociarse a síntomas gastrointestinales (como dolor abdominal, náuseas, vómitos). 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 asociadas 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 Posadas

(011) 4654-6648 | 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 | 6666

PRESENTACION:

Claribiotic 500 (comprimidos recubiertos):

Envases con 16 comprimidos recubiertos.



Comprimidos oblongos, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con CL 500 y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Claribiotic 125/250 (granulado para suspensión oral):

Frascos con granulado para preparar 60 ml de suspensión acompañado de vaso dosificador graduado y jeringa dosificadora graduada.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Claribiotic 500 (comprimidos recubiertos):

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Claribiotic 125/250 (granulado para suspensión oral):

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente durante un máximo de 14 días. No conservar en heladera.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.968

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Mayo de 2017.



Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000058