

Antibiótico

Claritromicina 250 mg/5 mL Promepar®

Polvo para preparar suspensión oral

Vía Oral

FORMULA:

Cada 5 mL contiene:

Claritromicina..... 250 mg.
Excipientes..... c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN

La Claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos. Ejerce su acción antibacteriana sobre microorganismos que se encuentran en proceso de traducción proteica mediante la unión a la subunidad ribosomal 50s. De esta manera, inhibe la translocación del aminoacilARN de transferencia y por ende la síntesis de proteínas bacterianas.

Espectro antibacteriano: La claritromicina es muy potente contra una amplia gama de organismos aerobios y anaerobios, grampositivos y gramnegativos, actinomicetos, micoplasmas, espiroquetas, clamidias, rickettsias y ciertas micobacterias, especialmente sobre *Mycobacterium avium* intracelulare, *M. leprae* y las *M. de crecimiento rápido*.

FARMACOCINÉTICA:

La claritromicina tiene buena absorción por vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente 50 a 80 %. Su unión a proteínas es del 70 % y se distribuye adecuadamente por todos los tejidos, excepto en el SNC. Su metabolismo se realiza en el hígado, con la producción de un metabolito activo (14 OH). Tiene una vida media de entre 4 y 7 hs, lo que permite su administración cada 12 horas. Su eliminación se realiza por vía renal y por las heces.

INDICACIONES:

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, como amigdalitis, sinusitis, faringitis, incluyendo la faringitis estreptocócica. Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquitis y neumonías bacterianas. Tratamiento de la otitis media aguda. Tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, celulitis, absceso cutáneo. En los adultos se indica además para la erradicación de infecciones por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera gástrica y duodenal, en el tratamiento de infecciones por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *M. intracelulare*, infecciones localizadas debidas a *M. chelonae*, *M. fortuitum* y *M. Kansaii*, y en la prevención de la infección por *M. avium* complejo intracelular diseminada en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 < 50/mm³).

POSOLOGÍA:

Cada 5 mL de suspensión contiene 250 mg de claritromicina. La claritromicina en esta presentación se utiliza preferentemente en niños, y en pacientes adultos que presenten dificultad para la ingestión de los comprimidos.

Las dosis habituales recomendadas son:

Niños de 1 a 12 años: 7.5 mg/kg/12 hs, hasta un máximo de 500 mg/12 hs, durante 5 a 10 días, dependiendo del germen y de la gravedad de la infección. En faringitis estreptocócica la duración del tratamiento será de 10 días.

Adultos y niños mayores de 12 años: 250 mg, dos veces al día. En infecciones más severas, la dosis puede incrementarse a 500 mg, dos veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 7 a 14 días.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias: Claritromicina debe utilizarse conjuntamente con otros agentes antimicobacterianos.

Para el tratamiento de las infecciones producidas por *Mycobacterium avium* complejo (MAC), las dosis recomendadas son:

Niños: Aunque existen pocos datos de la utilización de la claritromicina en niños para el tratamiento de infecciones por MAC (*Mycobacterium avium* complejo), se podría utilizar a una dosis de 7,5 mg/kg dos veces por día, sin sobrepasar la dosis de adultos en este tipo de infecciones, hasta la obtención de un beneficio clínico demostrable.

Adultos: La dosis inicial recomendada es de 500 mg, dos veces al día. Si no se observare respuesta clínica o bacteriológica en tres o cuatro semanas, se puede aumentar a 1.000 mg, dos veces al día, si bien esta dosis está asociada con frecuentes efectos adversos gastrointestinales. 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 del *Helicobacter pylori* son:

- Terapia triple: 1) 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.

2) 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 más 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.

Posología en poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad.

- Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática grave, es preciso reducir la dosis a la tercera parte, a fin de evitar una acumulación orgánica de claritromicina.

Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (Cmax, AUC0-24 y t1/2 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.

SOBREDOSIS:

Los síntomas de sobredosis serán sobre todo de tipo gastrointestinales, con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, además de alteraciones de las enzimas hepáticas. El tratamiento consiste en la suspensión del producto, lavado gástrico y uso de carbón activado para evitar la absorción de la mayor cantidad posible de droga, y en tratamiento de sostén. La claritromicina no se elimina por hemodilísis ni diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sitio ubicado en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos, Tel. 220 418. Asunción - Paraguay.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 1 frasco por 60 mL con polvo para preparar suspensión

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (15°C - 30°C).

Almacenar la suspensión reconstituida en heladera (2° a 8°C) por 5 días.

Mantener fuera del alcance de los niños



Venta Bajo Receta Simple Archivada
Industria Paraguaya



Elaborado por Bax Pharma S.A.

Calle 1 (Jerusalén) e/ Avda. Pastora Céspedes y San Antonio. San Lorenzo

Para Promepar S.A.

Gral. Wenceslao López N° 999. Tel.: 573-112. San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes.

Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por DINAVIS.A.

MODO DE USO

Este producto debe administrarse por vía oral con o sin alimentos. Instrucciones para la reconstitución de la suspensión: Añadir agua hasta la marca indicada, tapar nuevamente y luego agitar. Dejar reposar unos minutos antes de completar de nuevo con agua hasta la marca y volver a agitar. De esta forma, la suspensión está preparada para la administración de las dosis

CONTRAINDICACIONES:

La Claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos, pues en raras ocasiones puede producir reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico. Embarazo y Lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos colaterales informados con mayor frecuencia con la Claritromicina oral, fueron complicaciones gastrointestinales (náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea). Otras reacciones informadas incluyeron cefalea, gusto alterado, reacciones en piel (rush y prurito), elevación transitoria de las enzimas hepáticas, hepatitis colestásica y/o hepatocelular con o sin ictericia, glositis, estomatitis y moniliasis oral. También se han informado, en raras ocasiones, leucopenias y trombocitopenias, arritmias cardíacas, pérdida de la audición y efectos transitorios sobre el SNC, que van desde visión borrosa, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión, alucinaciones y psicosis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Como claritromicina se excreta principalmente por el hígado y por el riñón, deben tomarse precauciones en pacientes con trastornos de la función hepática, insuficiencia renal moderada o grave, y ancianos. 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 a los pacientes una audiometría previa 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. Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes tratados con macrólidos.

Uso durante el embarazo y la 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 tres primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso en niños: La seguridad y eficacia no han sido establecidas en menores de 6 meses.

Uso en ancianos: En condiciones normales, no son precisos ajustes posológicos, aunque conviene conocer el estado de la función renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: No existen datos de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos. Cuando se conduzca o se utilice maquinaria, se debe tener en cuenta que claritromicina puede producir mareos.

RESTRICCIONES DE USO:

Este producto debe ser utilizado en forma restringida en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, síndrome de intestino irritable, insuficiencia hepática y renal, migraña, disgeusia y trastornos de la audición.

INTERACCIONES:

Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un modesto, pero estadísticamente significativo incremento en los niveles circulantes de *teofilina*, *carbamazepina* y *cisapride*, cuando éstos se administraron en forma concomitante con claritromicina oral. Como con otros antibióticos macrólidos, su uso en pacientes que reciben drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (por ej., *digoxina*, *warfarin*), puede estar asociado con elevaciones de los niveles séricos de estas drogas. Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la *terfenadina*, con aumento de sus niveles, lo cual ha sido asociado, en forma ocasional, con arritmias cardíacas. La administración oral conjunta de claritromicina y *zidovudina*, a pacientes adultos infectados por HIV, puede provocar concentraciones disminuidas del estado estable de la *zidovudina*. La claritromicina puede reducir, potencialmente, la eficacia de los *contraceptivos orales* que contienen estrógeno y, en cambio, aumentar las concentraciones de la *simvastatina* y la *lovastatina*, pudiendo producir cuadros de rabdomiólisis.

Fármacos que no deben utilizarse durante el tratamiento con claritromicina:

-Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, disopiramida y quinidina. Si se coadministran con claritromicina puede incrementarse el riesgo de arritmias cardíacas graves.

-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 vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada.

-La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido al potencial de aumentar notablemente las transaminasas.

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 (por ejemplo warfarina, rivaroxabán, apixabán). Puede verse incrementado el riesgo de hemorragia.

-Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). El anticoagulante oral de acción directa dabigatran es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Rivaroxabán y apixabán se metabolizan por el CYP3A4 y también son sustratos de gp-P. Se debe actuar con precaución en la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos, especialmente a pacientes con riesgo elevado de hemorragia.

-Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Como con otros macrólidos, se ha referido que claritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA (por ej. *lovastatina* y *simvastatina*). Se han referido informes de rabdomiólisis con una frecuencia rara en pacientes que tomaban estos medicamentos de forma concomitante con claritromicina.

-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 farmacológicos 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, ketconazol. 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)-hidroxyclearitromicina 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, rementado el riesgo de hemorragia.

-Antiretrovirales: zidovudina. La administración oral conjunta de comprimidos de 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: digoxina, teofilina, rifabutina (ver sección 4.4), sildenafilio, 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.

-La colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador eflujo, glicoproteína-P (pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la isoenzima CYP3A4 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 presentan síntomas clínicos de toxicidad de colchicina.

-Digoxina: Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador eflujo, 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.

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

-Sildenafilio, 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 sildenafilio, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafilio, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administran 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.

Fármacos que incrementan la biodisponibilidad de claritromicina:

-Omeprazol. La coadministración 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.