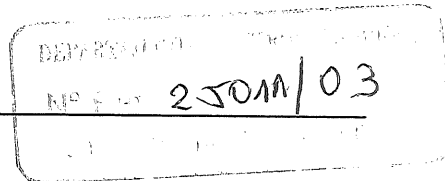




LABORATORIOS ANDROMACO S.A.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CLARITROMICINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500-MG

24 MAY 2004

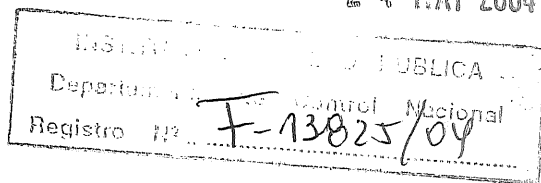
COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina

500 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato sódico, Polividona, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), Celulosa microcristalina, Hipromelosa (Methocel E-15), dióxido de titanio, macrogol, polisorbato 80, talco, dióxido de titanio (C.I. 77891, macrogol 6000, óxido de hierro amarillo C.I. 77942.



DESCRIPCION:

La Claritromicina es un antibiótico macrólido que ha demostrado actividad in vitro frente a varios organismos gram-positivos y gram-negativos, aeróbicos y anaeróbicos.

Sus concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) son generalmente 2-4 veces más bajas que las de eritromicina contra bacterias gram-positivas, tales como especies de Staphylococcus aureus y varias especies de Streptococcus meticilina sensibles.

Tiene actividad bactericida contra Streptococcus pyogenes, S. neumoniae, Haemophilus influenzae y Chlamydia trachomatis.

También se ha demostrado que Claritromicina tiene mayor actividad in vitro que la eritromicina frente a Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, ureaplasma, urealyticum y similar actividad frente a Neisseria gonorrhoeae, cocos anaeróbicos gram positivos y especies de bacteroides.

Además es activa oralmente en el tratamiento de infecciones diseminadas causadas por el complejo Mycobacterium avium (CMA) y tratamiento de infecciones por Helicobacter pylori asociado a tratamiento de úlcera duodenal. Es notablemente más activa que la eritromicina, la azitromicina y la roxitromicina frente a este organismo.

Datos preclínicos sobre su seguridad:

La DL₅₀ oral en el ratón macho y hembra y en la rata macho y hembra (mg/Kg) es de 2740, 2700, 3470 y 2700, respectivamente.

Por vía i.p. es de 1030, 850, 669 y 753 mg/Kg, respectivamente.



LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

Por vía s.c. > 5000 mg/Kg en todos los animales descritos.

Carcinogénesis y mutagénesis:

No se ha encontrado que la Claritromicina tenga actividad mutagénica en los test de Salmonella/microsoma mamífero, test de frecuencia de mutación bacteriana inducida, ensayos de síntesis de RNA de hepatocitos de ratas, ensayo de linfoma en el ratón, estudio de dominante letal del ratón y el test de micronúcleo en el ratón.

Sin embargo, los test in vitro de aberración cromosómica fueron levemente positivos en uno y negativo en otro.

El test de Ames fue negativo cuando se realizó en los metabolitos de la Claritromicina.

MECANISMO DE ACCIÓN:

La Claritromicina usualmente es bacteriostática, aunque puede ser bactericida en altas concentraciones o frente a organismos altamente susceptibles. Actividad bactericida ha sido observada frente a *Streptococcus pyogenes*, *S. Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Chlamydia trachomatis*.

La Claritromicina inhibe la síntesis de proteínas en organismos susceptibles a través de la penetración de la pared celular y unión a la subunidad ribosómica 50S, inhibiendo la síntesis proteica bacteriana RNA-dependiente.

FARMACOCINETICA:

Absorción:

Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Es estable en ácido gástrico. Los alimentos demoran su velocidad de absorción, pero no su extensión.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es aproximadamente del 50%.

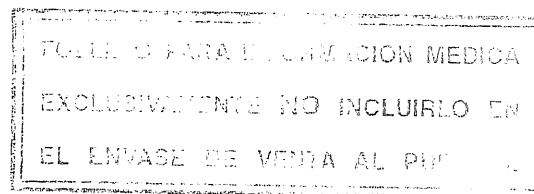
No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples.

Distribución:

Se distribuye bien en tejidos y fluidos orgánicos, encontrándose altas concentraciones en la mucosa nasal, amígdalas y pulmones.

La concentración alcanzada en los tejidos es mayor que la obtenida en el suero debido a su alta concentración intracelular. Penetra rápidamente en leucocitos y macrófagos.

A dosis terapéuticas la unión a proteínas es alrededor de 65-75%.





LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

Biotransformación:

La Claritromicina se metaboliza por vía hepática a través de 3 vías; desmetilación, hidroxilación e hidrólisis a 8 metabolitos.

Uno de ellos, el 14-hidroxiclaritromicina, tiene actividad antimicrobiana in vitro comparable la de claritromicina y puede actuar sinérgicamente junto a ella contra H. influenzae.

La saturación del metabolismo involucra las otras vías de desmetilación e hidroxilación, las cuales incrementan la vida media sérica.

La vida media es no lineal .

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis estando en un rango de 2 a 3 mcg/ml con una dosis de 500mg cada 12 horas.

Concentraciones séricas en adultos:

Claritromicina 250 mg (comprimidos) cada 12 horas: 1 µg/ml

Claritromicina 500 mg (comprimidos) cada 12 horas: aproximadamente 2-3 µg/ml

14-hidroxiclaritromicina 250 mg (comprimidos) cada 12 horas: aprox. 0,6 µg/ml

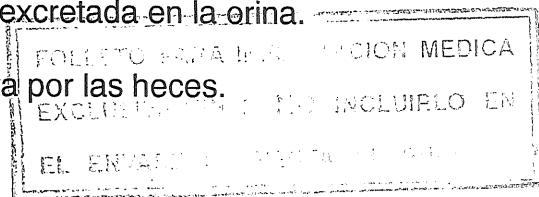
14-hidroxiclaritromicina 500 mg (comprimidos) cada 12 horas: aprox. 1 µg/ml

Eliminación:

Aproximadamente entre el 20-30% respectivamente de una dosis de 250 mg y 500 mg, comprimidos administrados 2 veces a día, se excreta sin alterar a través de la orina.

14-hidroxiclaritromicina: luego de administrar 250 a 500 mg 2 veces al día, el metabolito constituye entre un 10 y 15%, respectivamente de la dosis excretada en la orina.

Aproximadamente el 4% de una dosis de 250 mg se excreta por las heces.



INDICACION:

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, piel y tejidos blandos, debidas a microorganismos sensibles demostrado por antibiograma.

USOS:

Tratamiento de infecciones producidas por organismos netamente sensibles:

- Amigdalitis y faringitis, sinusitis aguda, supuración bronquial aguda, exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica debido a H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae.
- Neumonía debido a M. pneumoniae o S. pneumoniae.
- Infecciones no complicadas de la piel y faneras debidas a S. aureus o S. pyogenes.
- Infecciones microbianas diseminadas debidas a M. aureus o M. intracellulare.
- Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, M. fortuitum o M. Kansasii.
- Infecciones producidas por Chlamidia trachomatis.



- Erradicación de *Helicobacter pylori* en caso de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, asociada con otro antibióticos y antiseptores, en diversos esquemas posológicos.
- Tratamiento curativo de infecciones por *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- Carbamazepina: La administración conjunta con Claritromicina aumenta la concentración plasmática de la carbamazepina por lo que los niveles séricos deberían ser monitoreados.
- Digoxina: Al administrar la Claritromicina con digoxina, aumentan los niveles séricos de digoxina. Se recomienda monitorear los niveles de digoxina en pacientes que reciban estos medicamentos.
- Rifampicina: disminuye las concentraciones séricas de Claritromicina en más de un 50%
- Terfenadina administrada conjuntamente con Claritromicina aumenta la concentración plasmática de terfenadina y sus metabolitos activos en 2 a veces más de lo normal.
- Teofilina: Claritromicina aumenta la AUC de teofilina en un 17%. Se recomienda monitorear los niveles de teofilina en pacientes que reciban altas dosis de este medicamento o que tienen los niveles séricos de teofilina en el máximo del rango terapéutico.
- Warfarina: Claritromicina potencia los efectos de warfarina. El tiempo de protrombina debería ser monitoreado en pacientes que reciban concurrentemente warfarina y Claritromicina.
- Zidovudina: Al administrarla con Claritromicina se disminuye la AUC y la $C_{máx}$ retardándose la $T_{máx}$ de zidovudina. Se recomienda que las dosis de Claritromicina y de Zidovudina se administren con una diferencia de 4 horas entre ellas.
- Al igual que con otros antibióticos macrólidos, su uso en pacientes que reciban fármacos que son metabolizados por el sistema citocromo P-450 (como digoxina y warfarina) puede estar asociado a elevaciones de los niveles de estos fármacos.
- Se desaconseja la administración conjunta de Claritromicina con bromocriptina y triazolam ya que puede aumentar la tasa plasmática de ellas, con aumento de la actividad antiparkinsoniana o la aparición de signos de sobredosis y/o trastornos del comportamiento.

CONTRAINDICACIONES:

La Claritromicina está contraindicada en pacientes con conocida alergia a la eritromicina u otros macrólidos.

Está contraindicada la asociación con alcaloides vasoconstrictores derivados del ergot (ergotamina, dihidroergotamina) y con antihistamínicos H1 no sedantes (terfenamina, ebastina) y con cisaprida, ya que se produce una disminución del metabolismo hepático de estos fármacos por los macrólidos.



LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO:

La Claritromicina no debe asociarse con otros medicamentos ototóxicos, y en particular con aminósidos.

Se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la Claritromicina y otras drogas macrólidas, así como la Lincomicina y la Clindamicina.

En el tratamiento de infecciones con *Mycobacterium avium* en pacientes con VIH(+), y a fin de limitar la emergencia de cepas resistentes, la Claritromicina debe administrarse asociada a otros antibióticos y nunca como monoterapia y únicamente como curativo.

En caso de sobrevenir acúfenos o una baja de la agudeza auditiva, debe realizarse un audiograma y modificar la posología establecida.

En caso de insuficiencia hepática severa, no es recomendable el uso de Claritromicina. Si ella es necesaria, se justifica una supervisión regular de las pruebas hepáticas.

En los casos de insuficiencia renal severa (con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min) la prolongación de su vida media impone ya sea un espaciamiento de las tomas o una reducción de la posología.

En los ancianos, se debe considerar un ajuste de dosis por el aumento de la vida media del fármaco, especialmente en aquellos con compromiso renal severo.

Puede producir colitis pseudomembranosa de intensidad variable. Debido a esto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarreas subsecuentes a la administración de agentes antibacterianos.

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA

EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN

EL ENVASE DE VENTA AL POR MENOR

Embarazo y lactancia:

No se ha establecido la seguridad en el uso de embarazadas y en el período de amamantamiento.

La Claritromicina está contraindicada en estos estados fisiológicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Claritromicina en niños menores de 1 año.

REACCIONES ADVERSAS:

La mayoría de los efectos adversos observados en los estudios clínicos fueron de naturaleza leve y transitorios.

- Efectos gastrointestinales: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea.
- Otros efectos incluyeron cefalea, alteración del gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Candidiosis bucal, glositis, estomatitis. Manifestaciones cutáneas alérgicas.



LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

- En casos de acúfenos e hipoacusia, por regla general la pérdida de la audición es reversible con la discontinuación del tratamiento.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

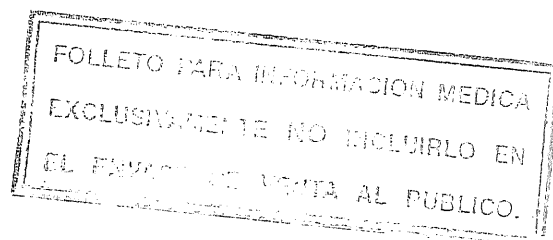
La ingestión de cantidades no terapéuticas puede causar exacerbación de los síntomas gastrointestinales y reacciones alérgicas que generalmente acompañan la sobredosis.

El tratamiento se basa en eliminación del fármaco no absorbido por lavado gástrico y tratamiento sintomático en centros de urgencia toxicológica.

Al igual que otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION:

Vía oral.



Modo de empleo:

Se recomienda administrar los comprimidos con algo de líquido (incluso leche), con o sin los alimentos.

Dosis usual en adultos:

En todas aquellas infecciones debidas a gérmenes definidos como sensibles, especialmente amigdalitis, faringitis, sinusitis aguda, bronquitis aguda, superinfección de bronquitis crónica, neumonitis aguda, infecciones cutáneas benignas, la dosificación recomendada de Claritromicina es de 500 mg a 1000 mg./día, repartida en 2 tomas.

La duración general del tratamiento es de 7 a 14 días. Sin embargo, dependerá del tipo y severidad de la infección.

En caso de insuficiencia renal o hepática leves se utiliza sin ajuste de dosis. Pero en pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min, con o sin daño hepático, se recomienda una dosis inicial de 500 mg seguido de 250 mg 2 veces al día, en lugar de una dosis de 500 mg 2 veces al día.

En casos de sujetos de edad en los cuales la función renal está disminuida, es prudente reducir la posología.

En el tratamiento de infecciones diseminadas provocadas por el complejo Mycobacterium avium, la dosis en adultos es de 500 mg cada 12 horas. En combinación con otros agentes antimicobacterianos.



En la erradicación del *Helicobacter pylori*, en casos de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, en asociación con otro antibiótico como es la amoxicilina y un antisecreto ácido (omeprazol), un esquema terapéutico recomendado es de Claritromicina 500 mg mañana y tarde, amoxicilina 1000 mg mañana y tarde y omeprazol 20 mg mañana y tarde durante 7 días. Otra alternativa de tratamiento puede ser Claritromicina 500mg mañana y tarde asociados a amoxicilina 1000mg mañana y tarde, y Lanzoprazol 30mg mañana y tarde, durante 7 días. La amoxicilina puede ser reemplazada por Metronidazol o Tinidazol 500 mg mañana y tarde.

Dosis usual en niños:

La dosis diaria recomendada es de 15 mg/Kg divididos en 2 tomas diarias, con un máximo de 500 mg/día en infecciones por micobacterias. Utilizar de preferencia la suspensión reconstituida que facilita la administración. Duración del tratamiento 10 días.

BIBLIOGRAFIA:

1. Martindale
The Complete Drug Reference, USA,32 Ed.1999.pág.189-190.
2. PDR Physican's Desk Reference
Medical Economics Company, USA,53 Ed. 1999.pág.405-412.
1. The Merck Index 12 edición . Whithouse station, NJ 1996, Pág. 2404.
4. Vidal Le Dictionnaire VIDAL
Edition Du Vidal, Paris, Francia, 76 Ed.2000,pp:2249-2251.
5. Vademecum Internacional,
Especialidades farmacéuticas y biológicas, productos y artículos de parafarmacia, métodos de diagnóstico.Medi Media. Medicom S.A. Ed.Med. Madrid (2000).
6. Aldons, P.M.
A comparison of clarithromycin with ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis.
Journal of Antimicrobial Chemother 27(Suppl. A): 101-108 (1991).
7. Vogel, F.
Efficacy and tolerability of clarithromycin in the short-course treatment of acute respiratory tract infections.
Drug Investigation 3: 205-209 (1991).

