

ISET® RESPIRATORIO



Comprimidos recubiertos: CLARITROMICINA 500 mg;
AMBROXOL CLORHIDRATO 60 mg

*Comprimidos recubiertos - Polvo
para suspensión oral*

Polvo para preparar suspensión oral: CLARITROMICINA 250 mg;
AMBROXOL CLORHIDRATO 15 mg

PROSPECTO

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene: Claritromicina 500,000 mg; Ambroxol clorhidrato 60,000 mg; Excipientes: celulosa microcristalina 81,300 mg; povidona K-30 41,330 mg; croscarmelosa sódica 54,000 mg; almidón pregelatinizado 40,000 mg; crospovidona 72,000 mg; dióxido de silicio coloidal 7,200 mg; talco 33,850 mg; estearato magnesio 18,000 mg; dióxido de titanio 6,830 mg; amarillo de quinolina laca aluminica 0,150 mg; propilenglicol 1,170 mg; sacarina sódica 0,330 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 6,170 mg; polietilenglicol 6000 2,670 mg.

Polvo para suspensión oral

Cada dosis de polvo para preparar 5 ml de suspensión oral contiene: Claritromicina 250,00 mg; Ambroxol clorhidrato 15,00 mg; Excipientes: copolímero de ácido metacrílico 48,95 mg; carbopol 974P 216,98 mg; polietilenglicol 1500 7,44 mg; talco 49,94 mg; goma xantica 7,50 mg; dióxido de silicio coloidal 24,75 mg; bióxido de titanio 50,00 mg; citrato de sodio dihidrato 43,75 mg; ácido cítrico anhidro 10,42 mg; benzoato de sodio 25,00 mg; aspartamo 8,33 mg; sucralosa 8,33 mg; cloruro de sodio 8,33 mg; sacarina acida 16,67 mg; sabor tutti frutti 83,33 mg; sabor crema 108,25 mg; sabor vainilla polvo 100,00 mg ,azúcar c.s.p. 3330 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico, mucolítico y expectorante.

Cód. ATC: J01FA09; R05CB06

INDICACIONES

ISET RESPIRATORIO está destinado al tratamiento de las infecciones respiratorias ocasionadas por gérmenes sensibles a la claritromicina que cursan con alteración de las secreciones del árbol respiratorio.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La claritromicina es un antibiótico macrólido semi-sintético que ejerce su acción antibacteriana inhibiendo las síntesis de proteínas por unión a la subunidad 50S ribosomal en los microorganismos susceptibles.

La claritromicina es activa *in vitro* contra una variedad de microorganismos aerobios y anaerobios gram-positivos y gram-negativos, así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA).

Además, el metabolito 14-HO claritromicina presenta actividad antimicrobiana clínicamente significativa: presenta el doble de la actividad de la claritromicina contra *Haemophilus influenzae*, pero es 4 a 7 veces menos activo contra el complejo *Mycobacterium avium*.

Se ha informado que la claritromicina resulta efectiva contra la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en las infecciones clínicas:

Aerobios Gram-positivos: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Aerobios Gram-negativos: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis.

Otros microorganismos: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.

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

La producción de betalactamasas no desarrolla efectos sobre la actividad de la claritromicina.

La mayoría de las cepas de Staphylococcus resistentes a la meticilina y a la oxacilina son resistentes a la claritromicina.

La claritromicina presenta actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, no se ha establecido fehacientemente la seguridad y la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos microorganismos:

Aerobios Gram-positivos: Streptococcus agalactiae, estreptococos de los grupos C, F y G, estreptococos del grupo viridans.

Aerobios Gram-negativos: Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, Pasteurella multocida.

Anaerobios Gram-positivos: Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propioni-bacterium acnés.

Anaerobios Gram-negativos: Prevotella melaninogenica (Bacteroides melaninogenicus).

La claritromicina es bactericida para el Helicobacter pylori; siendo su actividad mayor a pH neutro que a pH ácido.

Los datos *in vitro* indican que las enterobacterias, las especies de pseudomonas y otros bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa no son sensibles a la claritromicina.

El ambroxol tiene propiedades mucolíticas y expectorantes, con acción estimulante de las células mucosecretoras, favoreciendo la producción de un mucus más fluido, y acción mucoquinética por aumento de la actividad mucociliar.

FARMACOCINÉTICA

La claritromicina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo luego de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada en 50%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de la claritromicina pero no alteran en forma clínicamente significativa su biodisponibilidad, ni el AUC de su metabolito activo, la 14-HO claritromicina.

La concentración máxima se obtiene aproximadamente a las 3 horas de la administración y es de alrededor de 2 a 3 µg/ml para la claritromicina y de 0,7 µg/ml para la 14-HO claritromicina. La claritromicina circula en un 70% unida a las proteínas del plasma. Tanto la claritromicina como su metabolito activo se distribuyen rápidamente en los tejidos y líquidos orgánicos, excepto en el líquido cefalorraquídeo. Debido a la elevada concentración intracelular, las concentraciones tisulares son mayores que las plasmáticas. La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas para la claritromicina y de 5 a 7 horas para la 14-HO claritromicina. El 20% al 40% de la dosis se elimina en orina como claritromicina sin transformación y el 15% bajo la forma de 14-HO claritromicina, el 30% de la dosis se elimina en las heces. El clearance renal es independiente de la dosis y se aproxima a la velocidad de filtración glomerular.

Las concentraciones plasmáticas de la claritromicina en el estado estable en pacientes con insuficiencia hepática son similares a las de los individuos normales, sin embargo la concentración de 14-HO claritromicina suele estar disminuida. Esta disminución es al menos parcialmente inducida por un aumento del clearance renal.

La farmacocinética de la claritromicina se encuentra alterada en los pacientes con insuficiencia renal.

Sobre el uso de claritromicina en ancianos, se ha informado que cualquier variación en la farmacocinética de la claritromicina está relacionada con la función renal y no con la edad en si misma.

La absorción de ambroxol administrado por vía oral es casi completa, alcanzando una biodisponibilidad de alrededor del 70% al 80%. La concentración plasmática máxima se obtiene a las 0.5 a 3 horas siguientes a la administración y presenta una unión proteica de alrededor del 90%. Ambroxol sufre metabolismo hepático a metabolitos inactivos bajo la forma de glucurono-conjugados hidrosolubles. La

vida media de eliminación es de 7 a 12 horas. La eliminación es esencialmente urinaria (90%) bajo la forma de metabolitos inactivos. Menos del 10% se elimina sin modificar.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ISET RESPIRATORIO comprimidos recubiertos

Adultos

Infecciones no producidas por micobacterias: la dosis recomendada es de 1 comprimido 2 veces al día. La duración usual del tratamiento es de 7 a 14 días.

En pacientes con compromiso renal con clearance de creatina menor de 30ml/min, se debe reducir la dosis por toma a la mitad (ej: ½ comprimido 2 veces al día) o administrar la misma dosis pero una vez al día (ej: de 1 comprimido 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento no debería prolongarse más de 14 días.

Infecciones producidas por micobacterias: en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por complejo Mycobacterium avium (CMA) la dosis inicial recomendada es de 1 comprimido dos veces por día. De no observarse respuesta clínica o bacteriológica en 3 ó 4 semanas la dosis puede ser incrementada a 2 comprimidos 2 veces por día. La claritromicina se debe usar asociada a otros antibacterianos que hayan demostrado actividad *in vitro* o clínica contra el CMA, incluyendo el etambutol, la clofazimina y la rifampicina.

El tratamiento de infecciones por complejo M. avium en pacientes HIV positivo debe continuarse de por vida si se observa mejoría clínica y microbiológica. El tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas será continuado según criterio médico.

ISET RESPIRATORIO comprimidos puede administrarse con las comidas o alejado de ellas.

ISET RESPIRATORIO suspensión oral

Niños

Infecciones no producidas por micobacterias: la dosis recomendada en niños es a razón de 15 mg/kg/día de claritromicina, dividida en dos tomas cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg de claritromicina dos veces al día. La duración del tratamiento es de 5 a 10 días, dependiendo de la severidad de la infección y del germen involucrado.

En niños con compromiso renal con clearance de creatinina menor de 30 ml/minuto la dosis debe ser disminuida a la mitad: 7,5 mg/kg/día de claritromicina, sin superar los 250 mg dos veces por día. El tratamiento no debe extenderse más de 14 días.

Infecciones producidas por micobacterias: en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por complejo Mycobacterium avium (CMA) la dosis recomendada en niños es a razón de 15 mg/kg/día de claritromicina, dividida en dos tomas cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg de claritromicina dos veces por día. Si se observa mejoría clínica y micobacteriana, el tratamiento deberá continuarse de por vida. La claritromicina se debe usar asociada a otros antimicobacterianos que hayan demostrado actividad *in vitro* o clínica contra CMA, incluyendo el etambutol, la clofazimina y la rifampicina.

Guía de dosificación pediátrica		
Según el peso corporal		
(15 mg de claritromicina/kg/día = 7,5 mg de claritromicina/kg cada 12 horas)		
	Suspensión de 250 mg de claritromicina/ 5 ml	
Peso (kg)	Dosis en mg de claritromicina cada 12 horas	Dosis en ml de suspensión cada 12 horas
9	62,5	1,25*

17	125	2,5
25	187,5	3,75
33	250	5

***1,25 ml equivale a ¼ de cucharadita de té.**

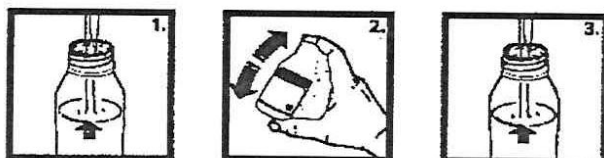
Forma de administración:

La suspensión puede ser ingerida con las comidas o alejada de ellas. Puede ser administrada con leche.

Instrucciones para preparar la suspensión:

Agitar el frasco para desprender el polvo adherido a las paredes.

1. Agregar agua hasta la marca indicada en la etiqueta del frasco.
2. Tapar y agitar hasta lograr la dispersión completa del polvo.
3. Completar con agua hasta alcanzar nuevamente la marca de la etiqueta y volver a agitar.



La suspensión preparada puede conservarse durante 14 días a temperatura ambiente. Agitar bien cada vez antes de usar.

CONTRAINDICACIONES

ISET RESPIRATORIO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la claritromicina, a otros antibióticos macrólidos, al ambroxol, o a cualquier componente de la formulación. Pacientes en tratamiento con ergotamina, dihidroergotamina, cisaprida y/o pimozida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se deberá tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET- Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir claritromicina.

La selección de claritromicina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de usar un agente antibacteriano macrólido basándose en un diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a claritromicina y otros macrólidos. En áreas con una alta incidencia de resistencia a la eritromicina A, es especialmente importante tener en cuenta la evolución del patrón de sensibilidad a la claritromicina y tasas de resistencia a *Streptococcus pneumoniae* para claritromicina en algunos países europeos. Esto debe tenerse en cuenta al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*. En la faringitis bacteriana, el uso de claritromicina sólo se recomienda en los casos en los que no sea posible la terapia de primera línea con beta-lactámicos.

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.

No se debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, en particular durante los primeros tres meses de embarazo.

Como claritromicina y ambroxol 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.

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.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida del paciente. Se han notificado también casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea moderada hasta colitis que puede poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y esto puede conducir al crecimiento excesivo de *C. difficile*. La diarrea asociada a *C. difficile* debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa historia médica, ya que se han notificado casos de diarrea asociada a *C. difficile* después de más de dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, en estos casos se debe considerar la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se deben realizar controles microbiológicos y un adecuado inicio de tratamiento. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Se ha descrito exacerbación de los síntomas de miastenia gravis en pacientes que recibieron tratamiento con claritromicina.

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam.

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. La monitorización de la función vestibular y auditiva debe realizarse durante y después del tratamiento.

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluida claritromicina. Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido torsade de pointes), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante,
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia,
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina.
- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con antecedentes de arritmia ventricular.

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo raro a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluida claritromicina. Cuando se receta claritromicina se debe establecer un equilibrio entre el examen de estos hallazgos y los beneficios del tratamiento.

Neumonía

Debido a la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos cuando se prescribe claritromicina para tratar la neumonía adquirida en la comunidad. Para neumonía adquirida en hospitales, se debe utilizar claritromicina en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Reacciones de hipersensibilidad aguda grave

En el caso de anafilaxia, Síndrome de Steven-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe ser interrumpido inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento adecuado urgentemente.

Medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4

Como ocurre con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el sistema citocromo P450, como por ejemplo warfarina, alcaloides ergotamínicos, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, fenitoína y ciclosporina, puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de los mismos. Cuando se administra claritromicina junto con digoxina, puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, por lo que se recomienda el control de éstos.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Está contraindicado el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

En situaciones en las que el uso concomitante de claritromicina y estatinas no se pueda evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Se puede considerar el uso de estatinas que no sean dependientes del metabolismo por CYP3A (por ejemplo, fluvastatina).

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Anticoagulantes orales

Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protombina cuando se administra concomitantemente claritromicina con Warfarina. Se deben monitorizar el INR y el tiempo de protombina frecuentemente mientras los pacientes estén tomando claritromicina y anticoagulantes orales concomitantemente.

Debe elegirse el uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* en función de las resistencias a los medicamentos.

Al igual que con otros antibióticos, el uso a largo plazo puede provocar una colonización con un aumento del número de bacterias no sensibles y hongos. Si se produce sobreinfección, se debe establecer una terapia apropiada. Se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, como lincomicina y clindamicina.

Interacciones medicamentosas

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos de interacción de fármacos:

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban tomando claritrocina y cisaprida concomitantemente. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmia cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han visto efectos similares en pacientes que estaban tomando claritromicina y pimozida concomitantemente, Se han notificado casos en los que los macrólidos han alterado el metabolismo de terfenadina provocando un incremento en los niveles de terfenadina que ha sido ocasionalmente asociado con arritmias cardíacas como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. En un estudio clínico con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y en una prolongación del intervalo QT que no condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Se han visto efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada.

Colchicina

Dado que colchicina es un sustrato tanto para CYP3A, como para el transportador de eflujos, la P-glicoproteína (Pgp), se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Si se administra junto con claritromicina, puede aumentar la exposición a colchicina, lo que aumenta sus efectos adversos con resultados potencialmente mortales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática que también utilizan un inhibidor de la glicoproteína-P o un inhibidor fuerte de la CYP3A.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado debido a que estas estatinas son completamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa sus concentraciones en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no puede evitarse, la terapia con lovastatina o simvastatina se debe suspender durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja existente de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina cuyo metabolismo no sea dependiente de CYP3A (por ejemplo, fluvastatina). Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, la hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles sub terapéuticos de claritromicina conduciendo a una reducción de la eficacia

terapéutica. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A4, el cual podría incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por claritromicina (ver la información relevante del medicamento inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina, y una disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o se cree que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones de claritromicina en sangre; se requiere un ajuste de la dosis de claritromicina o la consideración de un tratamiento alternativo.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

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

Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina. Sin embargo, las concentraciones de metabolito activo, 14-hidroxiciaritromicina, se incrementaron. Debido a que 14-hidroxiciaritromicina ha reducido la actividad frente a *Mycobacterium avium* complex (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede ser alterada. Por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento de MAC.

Fluconazol

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 estacionario (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-hidroxiciaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de claritromicina con Warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumentos en la actividad anticoagulante oral en pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución de los macrólidos al aumento del INR (raio normalizado internacional). Se recomienda que el INR se monitorice con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de macrólidos con un agente anticoagulante oral.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas resultó en una marcada inhibición de metabolismo de claritromicina. La C_{max} de claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó un 182% u el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-hidroxiciaritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para claritromicina, no debe ser necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, deben considerarse los

sientes ajustes de dosis para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50%. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. La dosis de claritromicina mayor que 1g/día no debe ser administrada concomitantemente con ritonavir.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal disminuida cuando se utilice ritonavir como potenciados farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir y saquinavir.

Efectos de claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A4

La administración concomitante de claritromicina, conocida por inhibir CYP3A4, y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3, puede ser asociada con un aumento en la concentración de estos medicamentos que podría conducir a un incremento o prolongación tanto de los efectos terapéuticos como los efectos adversos concomitantes del medicamento.

Se debe administrar claritromicina con precaución en pacientes que estén recibiendo un tratamiento con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima de CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato es completamente metabolizado por esta enzima.

Se deben tener en cuenta ajustes de la dosis, y cuando sea posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén tomando concomitantemente claritromicina.

Se conoce o se cree que los siguientes fármacos o clases de fármacos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, Warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo quetiapina), pomozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, sirolimus, tactrolimus, terfenadina, triazolam y vimblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Los medicamentos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Con ciertos medicamentos hipo-glucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda la monitorización de la glucosa.

Antiarrítmicos

Se han referido informes post comercialización de casos de torsade de pointes que han sucedido con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben realizar electrocardiogramas para monitorizar la prolongación del intervalo QT durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitorizados durante el tratamiento con claritromicina.

Omeprazol

Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omeprazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron (Cmax, AUC 0-24 y t_{1/2} aumentaron un 30%, 89% y 34 % respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del Ph gástrico 24h fue de 5,2 cuando omeprazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cuando 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 concomitante de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los ensayos clínicos indicaron que hubo un modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) aumento de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina, cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina. Puede ser necesario considerar la reducción de dosis.

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (cyp2d6). Sin embargo, en su 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, tales como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado junto 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. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra concomitantemente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para prevenir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otros 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 ejemplo, somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones de medicamentos

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administra junto con 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.

Zidovudina

El tratamiento simultáneo oral con claritromicina y zidovudina, usado para pacientes adultos infectos por VIH, puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, para evitar esta interacción en gran medida se recomienda espaciar la administración de las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectos con VIH que estén tomando claritromicina en suspensión con zidovudina o dideozinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina es administrada por infusión intravenosa.

Fenitoína y valproato

Se han notificado casos espontáneos o publicados de las interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina con fármacos que no se conoce que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomienda realizar controles de los niveles séricos para estos medicamentos cuando se administran de forma concomitante con claritromicina. Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

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 las 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 un aclaramiento de creatinina <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 concomitante con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se aconseja tener precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina, así como la de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a esta interacción. Se han visto casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que estaban tomando claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol

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 estrechamente monitorizados para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

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 C_{max} en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{max} de claritromicina fueron aproximadamente de 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 capsulas 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, deben tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

Verapamilo

Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y verapamilo. Se ha demostrado que la claritromicina no interactúa con los anticonceptivos orales.

La administración simultánea de ambroxol con antitusivos, al inhibir estos últimos el reflejo de la tos, puede limitar la expectoración del mucus fluidificado y provocar la acumulación de las secreciones.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Todas las pruebas de mutagenicidad in vitro realizadas con claritromicina resultaron negativas excepto la prueba de aberración cromosomal in vitro que dio débilmente positivo en una prueba y negativo en otra. También se observaron resultados negativos para los metabolitos de claritromicina (prueba de Ames de mutación reversa bacteriana).

Los estudios de fertilidad y reproducción han demostrado que dosis diarias de hasta 160 mg/kg/día (1,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m²) los niveles plasmáticos obtenidos fueron 3 veces las concentraciones plasmáticas humanas y resultaron en pérdida de embriones. Este efecto ha sido atribuido a la marcada toxicidad materna de la claritromicina a estas altas dosis.

En conejos a los que se administraron dosis intravenosas de 33 mg/m² (lo que corresponde a 17 veces menos que la dosis máxima oral diaria de 618 mg/m² propuesta para humanos) se registraron pérdidas fetales in vitro.

No se han llevado a cabo estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de claritromicina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de claritromicina durante el primer trimestre de más de 200 embarazos no muestran evidencia clara de efectos teratógenos ni de efectos adversos sobre la salud del recién nacido. Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas en el primer trimestre indican un posible aumento del riesgo de abortos. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos pertinentes.

Los datos de estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

El riesgo para los seres humanos es desconocido. Claritromicina solo debe utilizarse durante el embarazo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios/riesgos.

Lactancia

Claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. Por lo tanto, la diarrea y la infección por hongos de las membranas mucosas podría ocurrir en el lactante, por lo que la lactancia podría tener que ser interrumpida. Se debe considerar la posibilidad de sensibilización. El beneficio del tratamiento de la madre debe ser sopesado contra el riesgo potencial para el bebé

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la claritromicina sobre la fertilidad en humanos. En ratas, los limitados datos disponibles no indican ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No existen datos respecto al efecto de claritromicina y de ambroxol en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posible aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que puede ocurrir con el medicamento, se debe tener en cuenta antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas.

Uso en Pediatría

La seguridad y eficacia de claritromicina en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad no han sido establecidas. La seguridad de claritromicina no ha sido estudiada en pacientes con Complejo Mycobacterium Avium (CMA) menores de 20 meses.

Uso en Geriatría

Aunque luego de la administración de claritromicina se obtienen mayores concentraciones plasmáticas en este grupo que en adultos jóvenes, y es bien conocida la disminución en la función renal vinculada a la edad, no se han informado reacciones adversas con una incidencia mayor que la observada en adultos jóvenes, por lo que solo deberán considerarse ajustes en las dosis en pacientes ancianos con compromiso renal severo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes informadas para la claritromicina son gastrointestinales: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes fueron: cefalea, rash, alteración de gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Ocasionalmente se ha informado disfunción hepática, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y es usualmente reversible. Se han informado casos muy raros de insuficiencia hepática con evolución fatal, que generalmente estuvieron relacionados con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.

Se han informado casos aislados de aumento de la creatinina sérica pero no se ha establecido una relación causa/efecto.

Se han informado reacciones alérgicas, desde urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson / necrosis epidérmica tóxica.

Se han informado efectos colaterales transitorios del sistema nervioso central sin establecerse claramente una relación causal con la claritromicina: mareos, vértigo, ansiedad, insomnio, pesadillas, tinnitus, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis y despersonalización. También se han informado disminución de la audición, generalmente reversible al suspender el tratamiento, y alteraciones del olfato usualmente asociadas con trastornos del gusto.

Existen antecedentes de glositis, estomatitis, moniliasis oral y decoloración de la lengua. También se han informado casos de decoloración de los dientes que son generalmente reversibles con una limpieza dental realizada por odontólogo.

Se han informado casos de hipoglucemia, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes que recibían hipoglucemiantes orales o insulina.

Existen informes aislados de leucopenia, trombocitopenia, pancreatitis y convulsiones. Como sucede con otros macrólidos, se ha informado raramente prolongado del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsión de las puntas.

Con el uso de ambroxol se han informado de manera frecuente la aparición de diarrea y de manera ocasional reacciones alérgicas, dispepsia, náuseas y vómitos. También ha habido reportes de erupciones

cutáneas, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. Se han informado raramente casos de tos irritativa, rinorrea, sialorrea, retorcijones, constipación y disuria.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen las manifestaciones clínicas de la sobredosis de claritromicina y ambroxol. La ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de soporte. Como sucede con otros macrólidos, las concentraciones plasmáticas de claritromicina no son modificadas apreciablemente por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos: envases con 16 comprimidos recubiertos.

Polvo para preparar suspensión oral: frasco conteniendo polvo para preparar 70 ml de suspensión.

Fecha de última revisión: Abril de 2020.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original desde 15°C hasta 30 °C.
- Luego de preparada la Suspensión puede conservarse durante 14 días en su envase original, desde 15°C hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 58.677

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

