

disfunción hepática, incluyendo elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia. Estos trastornos pueden ser severos y usualmente reversibles. En muy raras ocasiones se observó insuficiencia hepática con evolución fatal y generalmente ha estado asociada a enfermedades concomitantes severas y/o administración de otras medicaciones. También se informó sobre la aparición de glositis, estomatitis, candidiasis orales y decoloración de la lengua. Se ha informado sobre decoloración de los dientes; generalmente reversible con una limpieza dental realizada por un odontólogo.

- **Piel:** reacciones leves como urticaria y erupciones leves de la piel. Anafilaxia y síndrome de Steven Johnson.
- **Sistema Nervioso:** mareos, vértigo, ansiedad, tinitus, insomnio, pesadillas, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis, despersonalización. Todos estos efectos se han presentado en forma transitoria y no se ha establecido una relación causa-efecto. Ocasionalmente pérdida auditiva reversible con suspensión del tratamiento de alteraciones del olfato y del gusto.
- **Sistema metabólico:** hipoglucemia, especialmente en pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.
- **Sistema cardiovascular:** rara vez arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsión de puntas en individuos con intervalo QT prolongados.
- **Sangre:** en forma aislada trombocitopenia.

Sobredosificación: grandes cantidades de claritromicina pueden producir síntomas gastrointestinales. Se ha informado sobre un paciente con antecedentes de trastorno bipolar que ingirió 8 g de claritromicina y presentó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas que eventualmente acompañan a la sobredosis deben tratarse procurando la inmediata eliminación de la droga no absorbida y deben instaurarse medidas de sostén. Al igual que otros macrólidos los niveles séricos de claritromicina no se ven afectados en forma apreciable por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 4 y 8 comprimidos recubiertos.
Fecha de última revisión: diciembre de 1998

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 48.441
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boycá 237 - C.A.B.A.

E-2660-01 / D2987 / Act. 04/2016



4

ISET® U.D.



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CLARITROMICINA

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: claritromicina 500,0 mg. Excipientes: lactosa 122,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K 4 104,00 mg; povidona K-30 40,60 mg; dióxido de silicio coloidal 6,00 mg; talco 21,10 mg; estearato de magnesio 12,00 mg; bióxido de titanio 5,50 mg; propilenglicol 0,90 mg; sacarina sódica 0,25 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E-15 4,50 mg; polietilenglicol 6000 1,90 mg; amarillo ocaso laca aluminica 1,25 mg.

Acción Terapéutica: antibiótico macrólido semi-sintético.

Indicaciones: tratamiento de infecciones leves a moderadas producidas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Adultos: Faringitis y amigdalitis por *S.pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y en la profilaxis de la fiebre reumática, es la penicilina, por vía oral o I.M.).

La claritromicina generalmente es efectiva en la erradicación de *S.pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos para establecer la eficacia de la claritromicina en la prevención de fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda: causada por *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, o *S.pneumoniae*.

Exacerbación aguda bacteriana de la bronquitis crónica: causada por *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, o *S.pneumoniae*.

Neumonía: producida por *M.pneumoniae* o *S.pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de piel y fteras: debidas a *S.aureus* o *S.pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Infecciones micobacterianas diseminadas: producidas por *M.avium* o *M.intracellulare*.

Acción Farmacológica: la claritromicina ejerce su acción a través de su unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. Es potente contra una gran variedad de organismos anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA).

Los datos in vitro indican que la claritromicina tiene también muy buena actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

La claritromicina presenta el siguiente espectro antibacteriano tanto in vitro como en infecciones clínicas:

- **Aerobios gram-positivos:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

- **Aerobios gram-negativos:** *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

- **Otros aerobios:** *Mycoplasma pneumoniae*.

- **Micobacterias:** complejo *Mycobacterium avium* (CMA) que comprende *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*.

La producción de beta lactamasas no tendrá efectos sobre la actividad de la claritromicina.

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus meticilino* y oxacilino resistentes son resistentes a la claritromicina.

La claritromicina presenta in vitro concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría de los siguientes microorganismos; si bien la seguridad y eficacia de este antibiótico no ha sido establecido para infecciones clínicas producidas por estos agentes:

- **Aerobios gram-positivos:** *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* (grupo C, F, G), *Streptococcus* del grupo viridans.

- **Aerobios gram-negativos:** *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*.

1

- **Otros aerobios:** *Chlamydia trachomatis*.
 - **Anaerobios gram-positivos:** *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.
 - **Anaerobios gram-negativos:** *Bacteroides melaninogenicus*.
- El 14-hidroxiclaritromicina, principal metabolito de la claritromicina, es activo microbiológicamente en el hombre y en otros primates. Su actividad es 1 a 2 veces menor a la de la droga madre para la mayoría de los microorganismos con excepción de *H.influenzae* contra el cual es dos veces más activo. La droga madre y el metabolito ejercen un efecto sinérgico sobre *H.influenzae* in vitro e in vivo, según las cepas bacterianas.

Farmacocinética: la vida media de eliminación de la droga es de 5,3 hs y 7,7 hs para el metabolito. A estado constante, los niveles de 14-hidroxi claritromicina no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina, y la vida media de claritromicina y su metabolito tienden a ser más prolongadas con el aumento de la dosis. Estos datos indican que el metabolismo no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado a altas dosis. La excreción urinaria representa aproximadamente el 40% de la dosis, mientras que la eliminación por heces alcanzó el 30%.

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 50%.

Estudios in vitro demostraron que la unión de la claritromicina a las proteínas del plasma es del alrededor del 50% a concentraciones de 0,45 a 4,5 mcg/ml.

A concentraciones de 45 mcg/ml se produce una disminución en la unión a un 41%, lo que sugirió que los sitios de unión podían llegar a saturarse, si bien estos niveles representan concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos de la droga.

La claritromicina y su metabolito 14-hidroxi se distribuyen rápidamente en tejidos y líquidos corporales. Se observó en un pequeño número de pacientes que la droga no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de su administración oral (sólo 1 a 2% de los niveles séricos en pacientes con barrera hematoencefálica normal). Las concentraciones tisulares habitualmente son varias veces más altas que las séricas.

Insuficiencia hepática: en pacientes con compromiso hepático se demostró una disminución en el metabolismo de la droga madre que se reflejó en una reducción de las concentraciones de estado constante del metabolito 14-hidroxi. Este efecto se compensa parcialmente por un incremento en la depuración renal de la droga madre, lo que resulta en niveles de estado constante comparables de la droga madre en voluntarios sanos y en pacientes con compromiso de la función hepática. Estos resultados indican que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático moderado o severo pero con función renal normal.

Insuficiencia renal: los niveles plasmáticos, la vida media, la C_{max} y C_{min} de la claritromicina y su metabolito 14-hidroxi son más altos y el área bajo la curva es mayor en sujetos con compromiso renal. La constante de eliminación y la excreción urinaria son menores. Estas diferencias se correlacionan en forma proporcional al grado de insuficiencia renal.

Ancianos: los pacientes ancianos sanos presentan mayores niveles plasmáticos y eliminación más lenta de la droga madre y su metabolito 14-hidroxi. Sin embargo, no hay diferencias con adultos jóvenes cuando la depuración renal se correlaciona con la depuración de creatinina. Estos resultados indican que los efectos sobre el comportamiento de la claritromicina se relacionan con la función renal y no con la edad en si.

Posología y Modo de administración: la dosis usual en adultos es de 1 comprimido de liberación modificada de 500 mg por día junto con las comidas. En infecciones más severas la dosis puede aumentarse a 2 comprimidos por día. La duración usual del tratamiento es de 6 a 14 días. Los comprimidos de liberación modificada no deben ser partidos ni masticados. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos. Como la dosis no puede ser reducida a menos de 500 mg/día, la claritromicina de liberación modificada está contraindicada en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min. También está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con terfenadina, cisapride y pimozida.

Advertencias: la claritromicina no debe administrarse a mujeres embarazadas, exceptuando aquellas situaciones en las cuales no existe una terapéutica alternativa adecuada. En casos de

2

producirse el embarazo mientras se encuentra bajo tratamiento; debe advertirse a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. En los pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de todo agente antibacteriano, debe pensarse en la posibilidad de colitis pseudomembranosa cuya severidad puede variar de leve a grave con eventual compromiso de la vida. Luego de establecido el diagnóstico deben iniciarse las medidas terapéuticas. En casos leves responde a la discontinuación del tratamiento. En casos moderados a severos, debe considerarse la administración de un tratamiento de reposición hidroelectrolítica, suplementación proteica y tratamiento con drogas antibacterianas efectivas contra colitis por *C.difficile*.

Precauciones: deberá observarse precaución cuando se administre este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática y renal. Se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con clindamicina y clindamicina.

Embarazo y Lactancia: la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida. La claritromicina se excreta en leche materna.

Uso en geriatría: un estudio que comparó ancianos sanos (65 a 81 años) con adultos jóvenes sanos demostró que el primer grupo presentaba concentración sérica máxima y área bajo la curva de claritromicina y de su metabolito 14-hidroxi mayores. En otros ensayos clínicos, los ancianos no mostraron mayor cantidad de efectos adversos comparado con pacientes jóvenes. Se debe considerar un ajuste de la dosis en pacientes añosos con compromiso de la función renal.

Interacciones medicamentosas

Teofilina y carbamazepina: cuando se administran junto a claritromicina se produce un aumento modesto en los niveles circulantes de estas drogas. Se recomienda por lo tanto, monitorear sus concentraciones séricas.

Drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450: cuando se administran estas drogas (warfarina, alcaloides de la ergotamina, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, rifabutina, fenitoina y ciclosporina) junto a claritromicina puede observarse un aumento en los niveles séricos de las primeras. Se ha informado sobre casos aislados de rhabdomiolisis debidos a la coadministración de claritromicina con lovastatina y simvastatina.

Cisapride: la claritromicina puede elevar los niveles de cisapride, por consiguiente se pueden observar prolongaciones de intervalos QT, y arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsión de puntas.

Pimozide: se han observado efectos similares a los descritos anteriormente.

Digoxina: los pacientes que reciben tratamiento con claritromicina y digoxina pueden experimentar aumentos en los niveles séricos de esta última droga. Se recomienda monitorear los niveles de digoxina séricos.

Terfenadina: los macrólidos pueden alterar los niveles séricos de terfenadina provocando aumentos en los niveles de la misma, lo que se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsión de puntas.

Astemizol: se han observado efectos similares a los descritos con terfenadina.

Zidovudina: la claritromicina parece interferir con la absorción de la zidovudina. Administración simultánea de estas drogas a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la zidovudina. Este efecto parece observarse sólo en adultos y no en pacientes HIV pediátricos.

Ritonavir: el ritonavir 200 mg cada 8 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la claritromicina 500 mg cada 12 hs. La C_{max} de claritromicina aumentó en un 31%, y la C_{min} un 182% mientras que el área bajo la curva se elevó en un 77%. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-[R]-hidroxyclearitromicina. En pacientes con función renal normal no es necesario reducir la dosis debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina. En pacientes con depuración de creatinina de 30-60 ml/min se debe reducir la dosis en un 50%. En pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. No debe administrarse el ritonavir con dosis de claritromicina mayores a 1 gr/día.

Reacciones adversas

- **Sistema gastrointestinal:** náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Alteración del gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Ocasionalmente se ha informado

3