

CLAROVIL® UD CLARITROMICINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:
Claritromicina..... 500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, celulosa microcristalina, povidona, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y laca aluminica amarillo de quinolina..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

La claritromicina es un antibiótico macrólido sintético.

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir claritromicina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

CLAROVIL® UD está indicado para el tratamiento de infecciones leves a moderadas causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Adultos:

- Faringitis/amigdalitis debidas a *S. pyogenes* (la droga de elección para el tratamiento y la prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina). La claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de *S. pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la claritromicina en la prevención de la fiebre reumática.

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

- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Microbiología

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a la unidad ribosómica de 50 S de las bacterias susceptibles y consecuente inhibición de la síntesis proteica.

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

La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de la claritromicina es generalmente de una dilución de un log₂ más potente que la CIM de la eritromicina.

Los datos *in vitro* también indican que la claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. La droga es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de la claritromicina es mayor a pH neutro que a pH ácido. Los datos *in vitro* e *in vivo* muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra especies de micobacterias. Los datos *in vitro* indican que las enterobacteriáceas, especies de pseudomonas y otros bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa no son sensibles a la claritromicina.

El espectro antibacteriano de la claritromicina tanto *in vitro* como en infecciones clínicas abarca a los siguientes microorganismos:

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*
- *Mycobacterium intracellulare*

Helicobacter

- *Helicobacter pylori*

La producción de beta lactamasa no debería tener efecto sobre la actividad de la claritromicina.

NOTA: la mayoría de las cepas de *Staphylococcus metilino* y oxacilino resistentes son también resistentes a la claritromicina.

La claritromicina exhibe una CIM *in vitro* de 2 µg/ml o menos contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos microorganismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados:

Aerobios gram-positivos

- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus (Grupos C, F y G)*
- *Streptococcus del grupo viridans*

Aerobios gram-negativos

- *Bordetella pertussis*
- *Campylobacter jejuni*
- *Legionella pneumophila*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Pasteurella multocida*

Otros aerobios

- *Chlamydia trachomatis*

Anaerobios gram-positivos

- *Clostridium perfringens*
- *Peptococcus niger*
- *Propionibacterium acnes*

Anaerobios gram-negativos

- *Prevotella melaninogenica (Bacteroides melaninogenicus)*

El principal metabolito de la claritromicina, 14-hidroxiclaritromicina, es microbiológicamente activo. Este metabolito es una o dos veces menos activo que el compuesto madre contra la mayoría de los organismos excepto *H. influenzae*, contra el cual es dos veces más activo. El compuesto madre y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, según la cepa.

Pruebas de susceptibilidad: los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 µg de claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para claritromicina. Las CIM se determinan por el método de dilución en agar o caldo. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de *Haemophilus influenzae* es el medio de prueba para *Haemophilus*.

Farmacocinética

Se ha reportado que el grado de absorción encontrado con comprimidos de claritromicina de liberación prolongada y comprimidos de liberación inmediata de 250 y 500 mg, fue equivalente cuando se administró la misma dosis total diaria. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 50 %. Se reportó poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en humanos luego de dosis múltiples. El porcentaje de absorción de comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación inmediata de claritromicina es equivalente a igual dosis diaria. Datos publicados sobre estudios *in vitro* indican que la unión de la claritromicina a las proteínas del plasma humano es de alrededor de un 70 % a concentraciones de 0,45 a 4,5 µg/ml. Una disminución en la unión al 41 % con concentraciones de 45 µg/ml sugiere que los sitios de unión pueden llegar a saturarse, pero ello sólo ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos de la droga.

La vida media de eliminación reportada de la droga madre y del metabolito 14-OH-claritromicina es de aproximadamente 5,3 y 7,7 horas, respectivamente. La vida media de la droga madre con una dosis de 1 g se estima en aproximadamente 5,8 horas y la del metabolito en alrededor de 8,9 horas. En el estado estacionario los niveles de 14-OH-claritromicina no aumentaron proporcionalmente con la dosis de claritromicina, y la vida media aparente de la claritromicina y de su metabolito tendió a ser más prolongada con las dosis más elevadas.

Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y N-desmetilación a las dosis más altas, indican que el metabolismo no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado a mayores dosis. La excreción urinaria representó aproximadamente el 40 % de la dosis y la fecal aproximadamente el 30 %.

Insuficiencia hepática: los niveles plasmáticos en el estado estacionario y la depuración sistémica de la claritromicina no fueron significativamente diferentes entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática, de acuerdo a datos publicados. Por el contrario, las concentraciones en el estado estacionario del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Esta depuración metabólica disminuida de la droga madre mediante 14-hidroxilación fue parcialmente compensada por un incremento de la depuración renal de la droga madre, resultando en niveles de estado estacionario comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes. Dichos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosificación en sujetos con insuficiencia hepática moderada a severa si la función renal es normal.

Insuficiencia renal: los datos reportados sobre estudios realizados con dosis orales múltiples de 500 mg de claritromicina de liberación inmediata en sujetos con función renal normal o disminuida indican que los niveles plasmáticos, vida media, C_{máx} y C_{mín} de la claritromicina y su metabolito 14-hidroxiado son más altos y el área bajo la curva es mayor en sujetos con insuficiencia renal, en tanto que la constante de eliminación y la excreción urinaria son menores. Las diferencias en estos parámetros se correlacionan con el grado de deterioro renal: a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION Y CONTRAINDICACIONES).

Ancianos: dosis orales múltiples de 500 mg de claritromicina de liberación inmediata en hombres y mujeres ancianos sanos provocaron niveles plasmáticos mayores y una eliminación más lenta respecto a adultos jóvenes sanos, tanto para la droga madre como para su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el clearance de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
La dosis usual recomendada de claritromicina en adultos es de 1 comprimido recubierto de liberación prolongada de 500 mg por día junto con las comidas. En infecciones más severas la dosis puede ser aumentada a 2 comprimidos recubiertos de liberación prolongada por día.
En las siguientes afecciones se aconseja:
Sinusitis maxilar aguda: 1.000 mg/día, durante 14 días.
Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 1.000 mg/día, durante 7 días.
Faringitis/tonsilitis: 500 mg/día, durante 10 días.
Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 500 mg/día, durante 7 a 14 días.

No partir ni masticar los comprimidos recubiertos de claritromicina de liberación prolongada.
No se deberá usar la claritromicina de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), debido a que no es posible efectuar una adecuada reducción de la dosis con esta presentación. Para esta población de pacientes se deberá emplear, en cambio, claritromicina de liberación inmediata. Para pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min) se deberá reducir la dosis en un 50 %, resultando en una dosis máxima de 1 comprimido recubierto de liberación prolongada por día.

CONTRAINDICACIONES
La claritromicina está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos. Como la dosis no puede ser reducida a menos de 500 mg/día, la claritromicina de liberación prolongada está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min). En este tipo de pacientes pueden utilizarse los comprimidos de claritromicina de liberación inmediata. La claritromicina no debe administrarse a pacientes con pro-

longación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de arritmia ventricular.

También está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con terfenadina, cisaprida y pimozida (ver PRECAUCIONES, **Interacciones medicamentosas**).

ADVERTENCIAS

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.

- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

La claritromicina no debe ser administrada a mujeres embarazadas, excepto en circunstancias clínicas donde no existe una terapéutica alternativa adecuada. En caso de embarazo mientras se recibe la droga, se deberá advertir a la paciente del riesgo potencial para el feto.

La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antimicrobianos, incluyendo a los macrólidos y su severidad puede ser desde leve hasta comprometer la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

Luego de establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deben iniciar las medidas terapéuticas; los casos leves usualmente responden a la simple discontinuación de la droga. En casos moderados a severos, debe considerarse la implementación de tratamiento hidroelectrolítico, suplementación proteica y tratamiento con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra *C. difficile*.

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual conlleva riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con claritromicina. Por lo tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluidas torsades 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 hidroelectrolíticas como la hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipomagnesemia.
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación del QT.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con cisaprida y pimozida.

PRECAUCIONES

La claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la claritromicina y otros macrólidos, así como con la lincomicina y clindamicina.

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

Uso geriátrico: ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, **Farmacocinética, Ancianos.** En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no mostraron un aumento en los efectos adversos cuando se los comparó con pacientes jóvenes. Se deberá considerar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos con compromiso renal severo.

Mutagenicidad: los datos de mutagenicidad *in vitro* (test de Ames) no indican la existencia de potencial mutagénico en concentraciones de 25 µg/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 µg, la droga fue tóxica para todas las cepas estudiadas.

Interacciones medicamentosas

Se reportó un incremento modesto, pero estadísticamente significativo, de los niveles circulantes de teofilina y carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de teofilina y carbamazepina en estas circunstancias.

Interacciones con el citocromo P450: los datos existentes hasta ahora indican que la claritromicina es principalmente metabolizada por la isoenzima 3A (CYP3A) del citocromo P450 hepático. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido por la administración concomitante de claritromicina y puede asociarse con aumento del nivel sérico de estas otras drogas.

Se sabe o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por la misma isoenzima: astemizol, carbamazepina, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del ergot, lovastatin, midazolam, omeprazol, pimozida, rifabutina, simvastatin, tacrolimus, terfenadina, triazolam y warfarina. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas del sistema del citocromo P450 incluyen a la fenitoína y a la teofilina.

Se han informado raros casos de rhabdomiolisis coincidentes con la coadministración de claritromicina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatin y simvastatin). Se han reportado niveles elevados de cisaprida en pacientes que recibieron claritromicina y cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Efectos similares fueron observados en pacientes que recibieron claritromicina y pimozida concomitantemente (ver CONTRAINDICACIONES). Puede ocurrir una elevación de las concentraciones séricas de digoxina si se administran claritromicina y digoxina simultáneamente. Se deberán monitorear los niveles de digoxina sérica en estos casos.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina provocando niveles elevados de esta última, asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes (ver CONTRAINDICACIONES). La administración concomitante de claritromicina y terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos del metabolito ácido de la terfenadina y prolongación del intervalo QT, los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración simultánea de astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

La administración oral simultánea de claritromicina en comprimidos de liberación inmediata y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentra-

ciones en el estado estacionario de la zidovudina. Dado que la claritromicina parece interferir con la absorción de la zidovudina administrada simultáneamente por vía oral, esta interacción puede evitarse alternando las dosis de cada una de ellas. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina.

La administración concomitante de 200 mg de ritonavir cada 8 horas y 500 mg de claritromicina cada 12 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la claritromicina, con aumento de la C_{máx}, C_{mín} y el AUC. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-[R]-hidroxiclaritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no será necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán considerarse los siguientes ajustes en la dosis: para pacientes con un clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min se reducirá la dosis de claritromicina en un 50 %, resultando en una dosis máxima diaria de 1 comprimido recubierto de liberación prolongada. No se deberá usar claritromicina de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), debido a que no será posible efectuar una adecuada reducción de la dosis con esta presentación. Para esta población de pacientes se podrá emplear, en cambio, claritromicina de liberación inmediata. No se deberán administrar conjuntamente con ritonavir dosis superiores a 1 g de claritromicina por día.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales más frecuentemente informados en los estudios clínicos en adultos llevados a cabo con claritromicina fueron gastrointestinales: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea.

Otros efectos incluyeron: cefalea, alteración del gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Se ha informado ocasionalmente 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. En muy raras circunstancias se ha observado insuficiencia hepática con evolución fatal, la cual se ha asociado generalmente 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.

Con la administración oral de claritromicina se han observado reacciones alérgicas, desde urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica tóxica. Existen informes de efectos colaterales transitorios a nivel del SNC, incluyendo mareos, vértigo, ansiedad, insomnio, pesadillas, acúfenos, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis y despersonalización; sin embargo, no se ha establecido una relación causa/efecto. También se ha informado pérdida auditiva, usualmente reversible al suspender el tratamiento y alteraciones del olfato, habitualmente junto con pervisión del gusto.

Con el tratamiento con claritromicina se ha informado glositis, estomatitis, moniliasis oral y decoloración de la lengua. Ha habido informes de alteración de la coloración de los dientes; generalmente es reversible con una limpieza dental realizada por un odontólogo.

Ha habido informes de hipoglucemia, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes que recibían hipoglucemiantes orales o insulina.

Se han reportado episodios aislados de leucopenia y trombocitopenia.

Como con otros macrólidos, se ha informado raramente con la claritromicina: prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsades de pointes.

SOBREDOSIFICACION

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia.

Las reacciones alérgicas y la sobredosificación deberán tratarse mediante la inmediata remoción de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de claritromicina no se ven apreciablemente afectados 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 General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel. (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel. (0221) 451-5555.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

PRESENTACIONES

Envases con 4 y 8 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 03/20.