Corixa - Claritromicina

Comprimidos recubiertos - Gránulos para suspensión oral extemporánea - Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada ***Industria Argentina***

Fórmulas

Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene: Claritromicina 250 mg, excipientes autorizados: celulosa microcristalina PH101, almidón pregelatinizado, povidona K30, almidón glicolato sodico, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, cobertura gastrosoluble, agua purificada, alcohol etílico, c.s.

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Claritromicina 500 mg, excipientes autorizados: celulosa microcristalina PH101, almidón pregelatinizado, povidona K30, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, cobertura gastrosoluble, agua purificada, alcohol etílico, c.s.

Cada 5 ml de suspensión reconstituida 125 mg/5 ml contiene: Claritromicina 125 mg, excipientes autorizados: carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, benzoato de sodio, esencia tutti frutti, sacarina, cloruro de sodio, azúcar c.s.

Cada 5 ml de suspensión reconstituida 250 mg/5 ml contiene: Claritromicina 250 mg, excipientes autorizados: carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, benzoato de sodio, esencia tutti frutti, sacarina, cloruro de sodio, azúcar c.s.

Cada frasco-ampolla contiene: Claritromicina 500 mg, ácido lactobiónico c.s.

Acción terapéutica:

Antibiótico macrólido semi-sintético

Propiedades:

Microbiología: la claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas standard de bacterias y aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos, 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 una dilución de un $\log^2$ más potente que la CIM de la eritromicina.

Los datos in vitro también indican que la claritromicina tiene una excelente actividad contra *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, y Helycobacter (Campylobacter) pylori.* Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad contra las especies clínicamente significativas. La producción de betalactamasas no afecta la actividad de la claritromicina. La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la meticilina y a la oxacilina son resistentes a la claritromicina. El espectro antibacteriano de la claritromicina tanto in vitro como en infecciones clínicas es el siguiente:

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, Mycobacterium intracellulare.*

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significado clínico es desconocido.

La claritromicina exhibe in vitro CIM de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría (menor o igual a 90%) de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos: Listeria monocytogenes, Streptococcus agaliactiae, Streptococcus (grupo C, F, G), Streptococcus del grupo viridans.

Aerobios Gram-negativos: Borderella pertussis, Campylobacter yeyuni, Legionella pneumophila, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida.

Otros aerobios: Chlamydia trachomatis.

Anaerobios Gram-positivos: Clostridium perfringens, Peptococcus níger, Propionibacterium acnes.

Anaerobios Gram-negativos: bacteroides melaninogenicus.

El principal metabolito de la claritromicina, el 14-hidroxiclaritromicina, es microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para *H. influenzae* contra el cual es dos veces más activo. El componente madre y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae* in vitro e in vivo, según las cepas bacterianas. Sin embargo, para aislados del CMA el metabolito 14-OH fue 4 a 7 veces menos activo que la claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún no se conoce.

La claritromicina fue 2 a 10 veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección en animales. Ha demostrado, por ejemplo, ser más efectiva que la eritromicina en infecciones sistémicas en ratones, abscesos subcutáneos en ratones e infecciones del tracto respiratorio en ratones, causadas por *S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayos con infección por *Legionella*, este efecto fue más pronunciado; una dosis intraperitoneal de 1,6 mg/kg/día

Pruebas de susceptibilidad: los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg 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 caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de *H. influenzae* acorde con el Comité Nacional de Standards para Laboratorios Clínicos es el Medio de Test para *Haemophilus* (MTH). La correlación de los diámetros de la zona de inhibición en discos con las CIM se observa en la siguiente tabla:

Standards interpretativos de claritromicina

Organismos	Diámetro de la zona de inhibición (mm)			CIM (mg / l)		
	S	I	R	S	I	R
Todos los organismos (excepto Haemophilus y estafilococos)	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 1	2-4	≥ 8
Estafilococos	≥ 20	-	≤ 19	≤ 0,5	-	≥ 1
Haemophilus influenzae cuando es testeado en MTH*	≥ 13	11-12	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32

* MTH = medio de test para Haemophilus.

S = sensible I = intermedia R= resistente.

Con estos procedimientos un informe del laboratorio de **"sensible"** indica que es probable que el organismo infeccioso responda a la acción terapéutica.

Un informe de **"resistente"** indica que probablemente no responde el tratamiento. El informe de "**intermedio**" sugiere que el efecto terapéutico de la droga puede ser equívoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la claritromicina contra micobacterias: la claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie *M. avium* de *M. intracellulare*, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA.

Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de claritromicina en especies micobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7,4. A pH 7,4 los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA en pacientes no sidóticos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de menor o igual a 4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM menor o igual a 0,5 mcg/ml. La claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la claritromicina contra *M. tuberculosis.*

En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.

Pruebas de susceptibilidad para el CMA: no se utilizarán técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas para determinar los valores de la CIM de claritromicina contra micobacterias. Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de claritromicina variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de *M. avium* o *intracellulare* son susceptibles o resistentes a la claritromicina no han sido establecidos.

Farmacocinética: los primeros datos farmacocinéticos se obtuvieron con claritromicina en comprimidos. Estos datos indicaron que la claritromicina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal y que la biodisponibilidad absoluta de un

comprimido de 50 mg de claritromicina fue de aproximadamente 50%. El comienzo de la absorción del fármaco y la formación del metabolito bactericida (14-OH-claritromicina) se vieron levemente demorados por los alimentos, pero el grado de biodisponibilidad no se vió afectado cuando la claritromicina no se administró en ayunas. Por lo tanto, la claritromicina puede ser administrada independientemente del horario de las comidas.

In vitro: los estudios in vitro demostraron que la unión de la claritromicina a las proteínas del plasma humano es en promedio alrededor de un 70% a concentraciones clínicamente significativas de 0,45 a 4,5 mcg/ml.

Sujetos normales: se estudió la biodisponibilidad y la farmacocinética de claritromicina suspensión en adultos y en pacientes pediátricos. Un estudio de dosis única en adultos demostró que la biodisponibilidad total de la suspensión de 250 mg fue similar o levemente superior a la de los comprimidos de 250 mg. Al igual que con los comprimidos, la administración de la suspensión con las comidas tiende a demorar levemente el comienzo de la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad de la claritromicina. La $C_{máx}$, el AUC y el $T_{1/2}$ comparativos de la claritromicina para la suspensión (administrada sin ayuno previo) fue de 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg h/ml y 3,3 horas, respectivamente, mientras que para los comprimidos de 250 mg (en ayunas) fue de 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg h/ml y 3,3 horas respectivamente.

En un estudio de dosis múltiples en el que administró 250 mg de claritromicina en suspensión cada 12 horas a adultos, los niveles de concentración plasmática a estado constante, se alcanzaron con la quinta dosis.

Los parámetros farmacocinéticos después de la quinta dosis de claritromicina en suspensión fueron: $C_{máx}$ 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg/h/ml, $T_{máx}$ 2,8 horas y $T_{1/2}$ 3,2 horas para la claritromicina y 0,67; 5,33; 2,9 y 4,9 respectivamente, para el metabolito 14-OH-claritromicina.

En sujetos sanos en ayunas, la concentración sérica máxima se alcanzó dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, la concentración sérica máxima de claritromicina a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y fue de aproximadamente 1 mcg/ml. La vida media de eliminación fue de 3 a 4 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, la $C_{máx}$ de estado constante fue de 2 a 3 mcg/ml pero la vida media de eliminación aumentó a 5-7 horas.

Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, el metabolito principal 14-OH-claritromicina, alcanza una concentración máxima de estado constante de alrededor de 0,6 mcg/ml y tiene una vida media de eliminación de 5 a 6 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, la $C_{máx}$ de estado constante de 14-OH-claritromicina es de aproximadamente 1 mcg/ml y su vida media de eliminación es de alrededor de 7 horas. Con ambas dosis, la concentración de estado constante de este metabolito generalmente se alcanza al cabo de 2 ó 3 días. Aproximadamente el 20% de la dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como claritromicina inalterada. Después de la administración de dosis de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria de la droga madre sin modificar es de aproximadamente el 30%.

Después de la administración de una dosis oral de 250 mg (125 mg/5 ml) de suspensión cada 12 horas, la excreción de la claritromicina es de aproximadamente el 40%. Sin embargo, el clearance renal de la claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. El principal metabolito hallado en orina es el 14-OH-claritromicina, fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la claritromicina en los pacientes con disfunción hepática en comparación con los sujetos sanos.

Compromiso renal: la farmacocinética de la claritromicina también se vió alterada en sujetos con disfunción renal que recibieron dosis orales múltiples de 500 mg. Los niveles plasmáticos, vida media, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de la claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en los sujetos con compromiso renal que en los sujetos normales. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal, a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (ver "Posología y forma de administración").

Ancianos: en un estudio comparativo entre adultos jóvenes sanos y ancianos sanos a los que se les administró dosis orales múltiples de 500 mg de claritromicina, los niveles plasmáticos circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta en el grupo de ancianos que en el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el 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.

Pacientes con infecciones micobacterianas: las concentraciones de estado constante de claritromicina y 14-OH-claritromicina observadas después de la administración de dosis usuales a pacientes con infección por HIV (comprimidos en adultos, suspensión en niños), fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar infecciones micobacterianas, las concentraciones de claritromicina pueden ser mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En niños afectados con HIV, recibiendo 15 mg/kg cada 12 horas, el pico de concentración en estado constante generalmente está en el intervalo de 6-15mcg/ml. Sin embargo, se han observado valores de $C_{máx}$ de hasta 23 mcg/ml en niños afectados con HIV que recibían 30 mg/kg/día de claritromicina en suspensión en dos dosis divididas.

Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la claritromicina.

Toxicología

Mutagénesis: se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de ratas. Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg, la droga fue tóxica para todas las especies analizadas.

Carcinogénesis: no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina.

Experiencia clínica en pacientes con infecciones no micobacterianas: en estudios clínicos la claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas demostró ser segura y efectiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones que requerían antibioticoterapia por vía oral. Fue evaluada en más de 1.200 niños, entre 6 meses y 12 años de edad, con otitis media, faringitis, infecciones de piel e infecciones respiratorias bajas. En estos estudios, la claritromicina a una dosis de 7,5 mg/kg dos veces por día demostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de los agentes de referencia penicilina V, amoxicilina, amoxicilina / ácido clavulánico, etilsuccinato de eritromicina, cefaclor y cefadroxilo.

Experiencia clínica en pacientes con infecciones micobacterianas: un estudio preliminar en pacientes pediátricos (algunos; HIV-seropositivos) con infecciones micobacterianas demostró que la claritromicina fue segura y efectiva cuando se la administró sola y en combinación con zidovudina y didanosina. Claritromicina en suspensión se administró a dosis de 7,5; 15 ó 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se observaron efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando la claritromicina se administró con antirretrovirales; sin embargo, estos fueron cambios menores que no revistieron significación clínica. La claritromicina fue bien tolerada a dosis de hasta 30 mg/kg/día.

La claritromicina resultó efectiva en el tratamiento de infecciones diseminadas por el complejo *M. avium* en pacientes pediátricos con SIDA y, en algunos pacientes demostró eficacia continuada después de más de un año de tratamiento.

Indicaciones

Corixa (claritromicina) está indicada para el tratamiento de infecciones leves a moderadas debidas a organismos susceptibles, tales como:

1. Faringitis/ amigdalitis debidas a *S. pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocóccicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o intramuscular. 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 subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

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

3. Otitis media aguda debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.

4. Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. pyogenes* (los abcesos generalmente requieren drenaje quirúrgico).

5. Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.

6. Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. neumoniae*.

7. Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. pneumoniae*.

Posología y forma de administración

Comprimidos: la dosificación recomendada es de 1 comprimido de 250 mg 2 veces al día. En infecciones severas se podrá aumentar la dosis a 500 mg 2 veces por día.

La duración usual del tratamiento es de 6 a 14 días. En pacientes con compromiso renal con clearance de creatinina menor de 30 ml/minuto, la dosis de claritromicina deberá ser reducida a la mitad, por ejemplo: 250 mg 1 vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. El tratamiento no deberá continuarse más de 14 días en estos pacientes.

Dosificación en pacientes con infecciones por micobacterias: la dosis inicial recomendada para adultos con infecciones micobacterianas es de 500 mg 2 veces al día. Si no se observa respuesta clínica o bacteriológica en 3 ó 4 semanas la dosis puede ser incrementada a 1 g 2 veces al día.

El tratamiento de las infecciones diseminadas por CMA en pacientes con SIDA será continuado hasta tanto se demuestre beneficio clínico y microbiológico. La claritromicina será utilizada junto con otros agentes antimicobacterianos.

El tratamiento de otras infecciones micobacterianas no turberculosas será continuado según criterio médico.

Erradicación de Helycobacter pylori: el *H. pylori* está fuertemente asociado con la enfermedad ulceropéptica. 90% a 100% de los pacientes con úlceras duodenales están infectados con este germen. La erradicación de *H. pylori* ha demostrado una marcada reducción de la recurrencia de la úlcera duodenal, disminuyendo así la necesidad de mantener la acción terapéutica antisecretoria.

La dosis recomendada de claritromicina es de 500 mg 3 veces al día durante 14 días si existe supresión de la secreción ácida gástrica, por ejemplo, con omeprazol

40 mg diarios.

Gránulos para suspensión extemporánea: la dosificación diaria usualmente recomendada es 15 mg/kg/día dividida cada doce horas, durante 10 días (ver tabla).

La claritromicina puede ser administrada sin ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática si la función renal es normal. Sin embargo, ante una insuficiencia renal severa con o sin compromiso hepático coexistente, puede estar indicado disminuir la dosis o prolongar los intervalos entre las mismas.

Guía de dosificación - Adultos

Infección	***Dosis***	***Duración del tratamiento***
Faringitis /tonsilitis	250 mg	10 días
Sinusitis aguda	500 mg	14 días
Exacerbación aguda		
de bronquitis crónica por:		
Streptococcus pneumoniae	250 mg	7 a 14 días
Moraxella catarrhalis	250 mg	7 a 14 días
Haemophylus influenzae	500 mg	7 a 14 días
Neumonía por:		
Streptococcus pneumoniae	250 mg	7 a 14 días
Mycobacterium pneumoniae	250 mg	7 a 14 días
No complicadas de piel y estructuras de la piel	250 mg	7 a 14 días

Guía de dosificación - En base al peso corporal. - Pacientes pediátricos

Peso (kg) Edad (años)	***Dosis c / 12 horas***	***125 mg / 5 ml***	***250 mg / 5 ml***
8-11 (1-2)**	62,5 mg	2,5 ml c / 12 horas	.....
12-19 (2-4)	125,0 mg	5,0 ml c / 12 horas	2,50 ml c / 12 horas
20-29 (4-8)	187,5 mg	7,5 ml c / 12 horas	3,75 ml c / 12 horas***
30-40 (8-12)	250,0mg	10,0 ml c / 12 horas	5,00 ml c / 12 horas

(*) para niños menores de 8 kg debera dosificarse sobre la base por kg (7.5 mg/kg 2 veces al día).

(**) edades aproximadas.

(***) entre 2.5 y 5 ml.

Infecciones micobacterianas: la claritromicina está recomendada como el agente primario para el tratamiento de la infección diseminada debida al CMA. La claritromicina se debe utilizar en combinación con otras drogas antimicrobianas que hayan demostrado actividad in vitro contra CMA, incluyendo etambutol, clofazimina y rifampicina. La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg, 2 veces/día, hasta 500 mg, 2 veces por día.

Peso* (kg)	***Dosificación en cucharadas de té: 5 ml (250 mg)***	
	15 mg / kg	30 mg / kg
8 - 11	1/2	1
12 - 19	1	2
20 - 29	1 1/2	3
30 - 40	2	4

Régimen posológico en pacientes pediátricos con sida.

* Para niños con menos de 8 kg de peso la dosis deberá calcularse por kg de peso corporal (15 a 30 mg/kg/día).

Preparación de la suspensión: agregar agua hasta la flecha indicada en la etiqueta y agitar enérgicamente. Volver a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la flecha y agitar hasta obtener una suspensión homogénea e ingerir en forma inmediata.

Los gránulos quedan suspendidos y no se disuelven.

Conservar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30 °C). Emplear dentro de los 14 días de reconstituida. No refrigerar. Agitar bien antes de cada uso.

Inyectable endovenoso: la dosis endovenosa diaria recomendada es de 1 g, dividida en dos dosis iguales, cada una perfundida después de su dilución con un diluyente endovenoso adecuado, durante un período de 60 minutos.

Corixa inyectable no debe ser administrado en bolo o por vía intramuscular.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: aunque aún no se dispone de datos sobre el uso de claritromicina en pacientes inmunocomprometidos, si los hay con claritromicina en comprimidos en pacientes infectados con HIV. En infecciones diseminadas o localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*), el tratamiento recomendado en adultos es de 2 g/día dividido en 2 tomas. La dosis puede ser aumentada a 4 g/día si no se observara respuesta, o reducida a 1 g/día si se presentara intolerancia.

La terapia endovenosa puede limitarse a 2-5 días en pacientes críticos y deberá cambiarse a la vía oral tan pronto como sea posible, según criterio del médico. En pacientes con compromiso renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, reducir la dosis endovenosa a la mitad de la dosis normal recomendada. La solución final para la infusión se prepara de la siguiente manera:

1. Preparar la solución inicial agregando 10 ml de agua para inyección el frasco-ampolla de 500 mg. No utilizar otros diluyentes que contengan conservadores o sales inorgánicas.

Nota: cuando el producto se reconstituye en la forma descripta, la solución resultante contiene un potente preservativo antibacteriano: 50 mg/ml de claritromicina. El producto reconstituido deberá emplearse dentro de las 24 horas si se almacena a temperatura ambiente (25°C) o dentro de las 48 horas si se lo conserva a 5°C.

2. El producto reconstituido (500 mg en 10 ml de agua para inyección) deberá ser agregado a 250 ml de uno de los siguientes diluyentes antes de su administración: dextrosa al 5% en Ringer lactato, dextrosa al 5%, Ringer lactato, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0,45% y cloruro de sodio al 0,9%.

No se deberá agregar ningún agente farmacológico ni químico a la mezcla endovenosa de claritromicina sin antes haber determinado su efecto sobre la estabilidad química y física de la solución.

Contraindicaciones

Corixa comprimidos recubiertos, gránulos para suspensión extemporánea, e inyectable endovenoso está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos. Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad deberán tratarse mediante prontas medidas de apoyo. También está contraindicada en pacientes que reciben terapia concomitante con terfenadina, cisaprida y pimozida (ver "Precauciones -Interacciones medicamentosas")

Uso concomitante con cisaprida y pimozida.

La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de arritmia ventricular.

Advertencias

En caso de considerar la administración de claritromicina a pacientes pospuberales, el médico deberá evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos cuando exista sospecha o confirmación de embarazo. La claritromicina no debe ser administrada a mujeres embarazadas, excepto en circunstancias clínicas donde no existe una terapia alternativa adecuada. En caso de embarazo mientras se recibe la droga, se advertirá a la paciente del riesgo potencial para el feto. La claritromicina ha demostrado efectos adversos en la evolución de la preñez y/o desarrollo embrio-fetal en monos, ratas, ratones y conejos a dosis que producían niveles plasmáticos 2 a 17 veces los niveles séricos alcanzados en seres humanos a las dosis máximas recomendadas.

La colitis seudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos y puede variar en severidad de 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.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *C. difficile* es la causante principal de "la colitis asociada a antibióticos"

Luego de establecido el diagnóstico de colitis seudomembranosa, iniciar las medidas terapéuticas; los casos leves usualmente responden a la sola 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 la colitis por *C. difficile*.

Se han observado repolarización cardiaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con 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 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 función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.

Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la claritromicina

y otras drogas macrólidas, así como con lincomicina y clindamicina.

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

Uso pediátrico: la seguridad y efectividad de la claritromicina no ha sido establecida en niños menores de 6 meses de edad. La seguridad de la claritromicina no ha sido estudiada en pacientes con CMA, de menos de 20 meses de edad.

Interacciones medicamentosas

Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando estas drogas se administran concomitantemente con claritromicina. Por lo tanto se recomienda monitorear las concentraciones séricas de teofilina o carbamazepina.

Como con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritomicina en pacientes que reciben concomitantemente drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (warfarina, lovastatina, disopiramida y fenitoína) puede estar asociado con elevaciones en los niveles séricos de estas otras drogas.

Se han informado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben claritromicina y pimozida concomitantemente (ver "Contraindicaciones")

Se ha informado de concentraciones elevadas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina en comprimidos y digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de digoxina.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsada de pointes (ver "Contraindicaciones"). En un estudio de 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

La administración oral simultánea de claritromicina comprimidos y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la zidovudina. Hasta la fecha, no se ha detectado esta interacción en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoxiinosina.

La administración concomitante de claritromicina y anticoagulantes orales puede potenciar los efectos de los anticoagulantes. Se recomienda monitorear el tiempo de protrombina en estos casos.

Reacciones adversas

La mayoría de los efectos colaterales informados con claritromicina fueron gastrointestinales: diarrea, vómitos, dolor abdominal, rash, dispepsia y náuseas.

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

Como con otros macrólidos, ocasionalmente se ha informado disfunción hepática, incluyendo elevación de 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 y generalmente ha estado asociada con enfermedades subyacentes serias y/ o medicaciones concomitantes.

Con la administración oral de claritromicina se han manifestado reacciones alérgicas desde urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

Existen informes de efectos colaterales transitorios del SNC desde mareos, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión y alucinaciones; sin embargo no se ha establecido una relación causa/efecto. También se ha informado pérdida auditiva, usualmente reversible al suspender el tratamiento.

Se ha informado glositis, estomatitis y moniliasis oral durante la terapia con claritromicina.

Valores de laboratorio:

Hepáticos: elevación TGP <1%, TGO <1%, LDH <1%, bilirrubina total <1%.

Hematológicos: leucopenia (<1%).

Renales: elevación del nitrógeno ureico 4%, creatinina sérica elevada (<1%).

Pacientes pediátricos inmunocomprometidos. En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. Claritromicina se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos sidóticos con infecciones micobacterianas: los episodios adversos más frecuentemente informados, excluyendo aquellos relacionados con la enfermedad primaria del paciente, fueron: zumbidos, sordera, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash purpúrico, pancreatitis y amilasa aumentada. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de claritromicina, presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total; entre los pacientes que recibieron 15 a <25 mg/kg/día de claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TGP de nitrógeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido. Esto no se observó con la dosis más alta (≥25 mg/kg/día).

Sobredosificación

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, hipocalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación 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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Sor María Ludovica de La Plata: (0221) 451-5555

Información para el paciente

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO, CONSULTE A SU MEDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO SOLO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Antes de usar este medicamento

Debe informar a su médico:

Si Ud. toma medicamentos que contengan cisaprida o pimozida.

Si tiene problemas cardíacos, enfermedad de las arterias coronarias, síndrome de QT largo (en Ud. O alguien de su familia) o alteraciones en los electrolitos (potasio o magnesio bajos en sangre).

Efectos indeseables

Busque atención médica de inmediato si presenta síntomas de ataque cardíaco o cerebrovascular, como dolor en el pecho, dificultad o problemas para respirar, dolor o debilidad en alguna parte o un lado del cuerpo o dificultad para hablar.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), proteger de la luz.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Corixa 250 mg comprimidos recubiertos: envases conteniendo: 8, 16, 104*, 256*, 512* y 1.024* unidades.

Corixa 500 mg comprimidos recubiertos: envases conteniendo: 8, 16, 104*, 256*, 512* y 1.024* unidades.

Corixa 125 mg/5 ml gránulos para suspensión oral extemporánea, frascos para reconstituir 60 ml: envases de 1, 50* y 100* frascos.

Frascos para reconstituir 100 ml: envases de 1, 50* y 100* frascos.

Corixa 250 mg/5 ml gránulos para suspensión oral extemporánea, frascos para reconstituir 60 ml: envases de 1, 50* y 100* frascos.

Frascos para reconstituir 100 ml: envases de 1, 50* y 100* frascos.

Inyectable liofilizado 500 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 50* y 100* frascos-ampolla.

* Uso hospitalario exclusivo.

Esp. med. aut. por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.297
Biotenk S.A. Zuviría 5747, Capital Federal. Dir.Téc.: Silvia G. Balanian, Farm.
Fecha de última revisión: Agosto 2020

Biotenk®

5111/7