

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	POLIGRAM® 250 (Clarithromicina)
Forma farmacéutica:	Polvo para suspensión oral
Fortaleza:	250 mg/ 5 mL
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con polvo para 60 mL y dosificador.
Titular del Registro Sanitario, país:	SCAVONE HNOS S.A., LABORATORIOS CATEDRAL, ASUNCIÓN, REPÚBLICA DE PARAGUAY.
Fabricante, país:	SCAVONE HNOS S.A., LABORATORIOS CATEDRAL, ASUNCIÓN, REPÚBLICA DE PARAGUAY.
Número de Registro Sanitario:	100-17D3
Fecha de Inscripción:	29 de diciembre de 2017
Composición:	
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	
Clarithromicina (granulado para suspensión 40 %)	250, 0 mg
Sacarosa	1592,188 mg
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 7 días
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes patógenos sensibles a la Claritromicina.

Contraindicaciones:

Este medicamento no debe ser usado en pacientes que presenten alguna de las siguientes afecciones, excepto si su médico lo indica:

No se debería usar en pacientes con hipersensibilidad a la Claritromicina o Eritromicina.

Embarazo y lactancia

No debería ser usado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severas.

Niños menores de 6 meses de edad o en estado prematuro.

Precauciones:

SENSIBILIDAD CRUZADA Y/O PROBLEMAS RELACIONADOS:

Pacientes hipersensibles a Eritromicina u otro macrólido puede también ser hipersensible a Claritromicina

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No se aconseja administrar Claritromicina durante el embarazo ya que ha producido embriotoxicidad y toxicidad fetal en animales

Este medicamento se distribuye en la leche materna

Puede ser tomado con los alimentos o leche o con el estómago vacío

Cumplir con tomar el medicamento por todo el curso del tratamiento

Si pierde la dosis, tomarla lo antes posible siempre; no tomarla cerca de la próxima dosis ni duplicar la dosis

Consultar con el médico si no obtiene mejoría dentro de pocos días.

Manténgase alejado de los niños.

Efectos indeseables:

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica.

Los siguientes efectos no deseados se pueden presentar en raras ocasiones y requieren atención médica en forma inmediata, como por ejemplo: Picazón, rash cutáneo, dolor de músculos o articulaciones, dificultad al tragar, palidez de la piel, enrojecimiento, presencia de ronchas, fiebre, cansancio o debilidad inusual, piel u ojos amarillos, calambres abdominales, diarrea severa, malestar general, dolor de cabeza severo.

Pueden ocurrir otros efectos no deseados que usualmente no requieren atención médica y que desaparecen con el uso (Adaptación del organismo al medicamento). No obstante si continúan o se intensifican debe comunicarlo a su médico, entre estos podemos nombrar: Diarrea leve, mareos, dolor de cabeza leve, pérdida del apetito, cambio en el sabor. Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado consulte con su médico.

Posología y método de administración:

Vía oral, puede ser tomado con o sin las comidas y puede ingerirse con leche.

Como posología general 250mg cada 12 horas.

En infecciones respiratorias bajas 500mg cada 12 horas.

En infecciones por *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* o *M. Kansasii* en el adulto, el tratamiento recomendado es de 2g/día dividido en dos tomas.

Para la erradicación del *Helicobacter pylori*: 500mg cada 12 horas.

Niños: 15mg/kg/día repartidos en 2 tomas.

Instrucción para la preparación de suspensión extemporánea:

Agitar el polvo del frasco, agregar hasta alcanzar el nivel indicado, agitar enérgicamente, luego completar con agua hasta alcanzar nuevamente el nivel indicado.

Una vez reconstituida la suspensión puede conservarse por 7 días en la heladera.

Agitar el frasco antes de cada toma.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados han sido seleccionadas sobre la base de su potencial significancia clínica:

Nota: Combinaciones conteniendo alguna de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con esta medicación

Astemizol: Uso concurrente está contraindicado ya que se ha reportado prolongación del intervalo QTc y Torsades de pointes al usar concurrentemente Eritromicina con Astemizol

Anticoagulantes, derivados de cumarina o indandiona, o Warfarina: Su uso concurrente ha demostrado potenciar los efectos de Warfarina, por lo que se debe monitorear el tiempo de protrombina de los pacientes que reciben terapia concurrente.

Carbamazepina u otros medicamentos metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450, ya que incrementa las concentraciones plasmáticas de estos.

Cisaprida, Pimozida o Terfenadina: su administración concurrente con Claritromicina es contraindicado, ya que ha ocasionado arritmias cardíacas, incluyendo prolongación del intervalo QTc, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, Torsades de pointes; han ocurrido fatalidades, la causa más probable es la inhibición del metabolismo hepático de estos medicamentos por Claritromicina.

Colchicina: Reportes post-mercado reportan toxicidad de colchicina con el uso concurrente, especialmente en ancianos, algunos de ellos con insuficiencia renal.

Digoxina: se ha demostrado que su administración concurrente con Claritromicina incrementa las concentraciones séricas de Digoxina

Dihidroergotamina o Ergotamina: Reportes post-mercado indican toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluyendo SNC asociada con la coadministración, el uso concomitante está contraindicado.

Disopiramida o Quinidina: Reportes post-mercado de Torsades de pointes con el uso concomitante; los electrocardiogramas serán monitoreados por prolongación del intervalo QTc, y las concentraciones de estos medicamentos deberán ser monitoreados durante coadministración)

Inhibidores de la reductasa HMG – CoA tales como Lovastatina o Simvastatina: Se ha reportado que Claritromicina incrementa las concentraciones de los Inhibidores reductasa HMG-CoA, reportes raros de rhabdomiolisis con el uso concomitante

Omeprazol: Uso concomitante incrementa concentración máxima de Omeprazol, AUC y Tiempo de vida media en 30%, 89% y 34% respectivamente; valor del pH gástrico fue 5,2 cuando Omeprazol se administró solo, comparado con 5,7 cuando se administra concomitantemente con Claritromicina.

Rifabutina o Rifampina: Su uso concurrente con Claritromicina causa una disminución en la concentración sérica de Claritromicina mayor al 50%.

Sildenafil: Se ha reportado incremento de la AUC de Sildenafil con Eritromicina, similar interacción puede ocurrir con Claritromicina, se puede considerar la reducción de la dosis de Sildenafil con el uso concomitante.

Teofilina: Se ha comprobado que su administración concurrente con Claritromicina incrementa el área bajo la curva [tiempo vs. concentración plasmática] de teofilina en 17%, por lo que se recomienda monitorear a los pacientes que reciben altas dosis

Triazolobenzodiazepinas tales como Alprazolam o Triazolam, o benzodiazepinas relacionadas como Midazolam: Se ha reportado disminución del Clearance de Triazolam y Midazolam con Eritromicina, lo que puede incrementar el efecto farmacológico de estas benzodiazepinas (similar interacción puede ocurrir con Claritromicina), hay reportes postmercado de interacciones de drogas y efectos de SNC tales como somnolencia y confusión con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam.

Zidovudina: su administración concurrente con Claritromicina causa una disminución en la concentración de Zidovudina, las respectivas dosis de estos medicamentos deben distanciarse por lo menos 4 horas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad: Estudios adecuados y bien controlados en humanos no han sido realizados.

Estudios de reproducción en ratas machos y hembras con 160 mg/kg de peso corporal/día (concentraciones plasmáticas equivalentes a 2 veces las concentraciones séricas humanas) demostró no tener efectos adversos sobre el ciclo estral, fertilidad parto o el número y viabilidad de recién nacidos.

Embarazo: Estudios adecuados y bien controlados en humanos no han sido realizados.

Dosis oral administradas en monos de 150 mg/kg/día (concentraciones plasmáticas equivalentes a 3 veces las concentraciones séricas humanas) han tenido pérdida de embriones, lo que fue atribuido a una toxicidad materna marcada a esta dosis. Pérdida fetal in útero ocurrió en conejas a las que se les administró 33 mg/ m² de superficie corporal, lo que es equivalente a 17 veces menos que la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

No se encontró que Claritromicina sea teratogénica en 4 estudios en ratas (3 con dosis oral y 1 con dosis intravenosa hasta 160 mg/ kg/día administrado durante el período de mayor organogénesis) o en 2 estudios en conejos (a dosis orales hasta 125 mg/kg/día o dosis intravenosa de 30 mg/kg/día administrado durante el 6to. al 18vo. día de gestación). Dos estudios adicionales en cepas distintas de ratas demostraron una baja incidencia de anomalías cardiovasculares a dosis oral de 150 mg/kg/día administrados durante el 6to. al 15vo. día de gestación. Se ha observado fisura de paladar a dosis de 500 mg/kg/día.

En monos con dosis oral de 70 mg/kg/día (que producen concentraciones plasmáticas equivalentes a 2 veces las concentraciones séricas humanas) se ha observado retardo del crecimiento fetal.

Categoría C de Uso durante el embarazo (según FDA).

Lactancia: Se desconoce si Claritromicina es distribuida en la leche materna humana, otras drogas de esta clase son distribuidas en leche humana, debiendo tener precaución cuando claritromicina es administrada a una mujer que da de lactar. Claritromicina y su metabolito activo son distribuidos en la leche materna de animales (ratas).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se tiene descrito, pero al igual que en el caso de otros macrólidos deberá ser orientado en disminuir la absorción, con auxilio médico y tratamiento de soporte necesario

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J01FA09, Macrólidos.

Farmacodinamia: la claritromicina es un antibacteriano derivado semisintético de la eritromicina A, de la familia de macrólidos (en C14). Actividad antibacteriana: la claritromicina posee las características de ser transformada en el hombre en un metabolito 14-hidroxi activo. La actividad antibacteriana de este metabolito es variable según las especies con CMI iguales o inferiores de una dilución a aquellas de la claritromicina. La concentración sérica de este metabolito es significativa luego que ella es del orden de 30 a 50% de aquella de la molécula madre. Su actividad es para tomarla en cuenta en la evaluación global de la actividad antibacteriana de la claritromicina. Espectro de actividad antibacteriana: Especies habitualmente sensibles (CMI < 1 mg/ml): más de 90% de cepas de la especie son sensibles (S). *Streptococcus*, *Staphylococcus* meticilina sensibles, *Rhodococcus equi*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Chlamydiae*, *Legionella*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, leptospires, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Mobiluncus*. Especies moderadamente sensibles: el antibiótico es moderadamente activo in vitro. Resultados clínicos satisfactorios pueden ser observados cuando las concentraciones del antibiótico en el sitio de infección son superiores a la CMI. *Haemophilus influenzae* y para-influenzae, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium*. La actividad de la 14-hidroxi-claritromicina es superior a aquella de la claritromicina. Los trabajos realizados in vitro han sugerido una actividad aditiva de la 14-hidroxi-claritromicina y de la molécula madre enfrente de *Haemophilus influenzae*. Especies resistentes (CMI > 4 mg/l): al menos 50% de las cepas de la especie son resistentes (R). *Staphylococcus* meticilina-resistentes, enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis*, *Nocardia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* frágiles.

Especies inconstantemente sensibles: el porcentaje de resistencia adquirida es variable. La sensibilidad es entonces imprevisible en ausencia de antibiograma. *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, *Campylobacter coli*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori* (la erradicación de *Helicobacter pylori* se acompaña de una cicatrización y de una remisión prolongada de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal). La erradicación bacteriológica no está obtenida a niveles satisfactorios si no es por la asociación de 2 antibióticos a un antisecreto. La claritromicina posee actividad in vitro e in vivo sobre *Toxoplasma gondii*. NB: algunas especies bacterianas no figuran en el espectro en ausencia de indicación clínica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: el antibiótico es encontrado en la sangre desde 60 minutos. Después de una toma única de 250 mg el peak sérico se ubica hacia 1.7 horas para la claritromicina y 2.2

horas para su metabolito 14-hidroxilado. La disponibilidad absoluta es de 55%. La absorción de los comprimidos no está influenciada por la toma de alimentos.

Distribución: las concentraciones séricas de la molécula madre y de su metabolito así como la actividad antibacteriana total (dosificación microbiológica^{***}) en la persona normal en estado de equilibrio después de tomas repetidas son las siguientes (coeficientes de acumulación: 1.5 a 2): Ver Tabla *Dosificación por Método HPLC *** Dosificación por método microbiológico. En administración repetida a la 12^o hora, las concentraciones residuales son de aproximadamente 0.2 mcg/ml después de 250 mg y 0.7 mcg/ml después de 500 mg. A la dosis de 250 mg, la vida media de eliminación de la claritromicina es de 3.8 horas y aquella de la 14-hidroxyclaritromicina de 5.8 horas. Después de toma repetida, el estado de equilibrio es alcanzado a los 4 días. Unión a proteínas: el porcentaje de unión a proteínas séricas de la claritromicina varía de 72 a 67% y aquel del metabolito activo es de 57 a 48% en función de concentraciones plasmáticas. Difusión tisular: el volumen de distribución es de aproximadamente 2 a 4 l/kg después de 5 dosis de 250 mg, concentraciones de 8.8 mcg/ml son alcanzadas en el pulmón, 1.11 mcg/ml en las amígdalas y aproximadamente 0.9 mcg/ml en los líquidos intersticiales. Los macrófilos penetran y se acumulan en los fagocitos (polinucleares neutrófilos, monocitos, macrófagos peritoneales y alveolares). Las concentraciones intrafagocitarias están elevadas en el hombre. Estas propiedades explican la actividad de la claritromicina sobre las bacterias intracelulares. La claritromicina y la 14-hidroxy-claritromicina pasan a la leche materna. La relación de concentraciones a niveles plasmáticos es respectivamente de 24 y 63%. Biotransformación: la claritromicina es biotransformada en 3 metabolitos: la descladinosyl claritromicina, la N-demetil-claritromicina y el derivado 14-hidroxilado. Este último metabolito está predominantemente tanto en el plan cuantitativo como cualitativo puesto que posee una actividad antibacteriana propia. El metabolismo de la claritromicina es saturable a posologías elevadas. El aumento de la posología y la multiplicación de tomas acarrea un aumento de las concentraciones plasmáticas de claritromicina proporcionalmente más importante que aquellas dosis y una disminución de la fracción de 14-hidroxy-claritromicina (al estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de 14-hidroxy-claritromicina son aproximadamente 2/3 de aquellas de la molécula madre después de 250 mg x 2 de aproximadamente 27% después de 500 mg x 2).

Excreción: la claritromicina es excretada por el hígado y el riñón. En el hombre después de una dosis única de 250 mg por vía oral, 37.9% de la dosis es excretada en la orina, 18.4% bajo forma de claritromicina y 13.7% bajo forma del derivado 14-hidroxilado, representan la excreción urinaria fundamental de la claritromicina. La eliminación fecal de una dosis única de 250 mg es de 40.2%, la molécula madre representa 4.4% de la dosis. La claritromicina es eliminada fundamentalmente bajo forma de metabolitos. El aumento de las dosis aumenta la eliminación urinaria así como la fracción de claritromicina inalterada. En el caso de insuficiencia renal, la excreción de claritromicina es sobre todo de 14-hidroxy-claritromicina, es disminuida con una elevación de las concentraciones máximas, concentraciones residuales, de superficies bajo la curva y de la cantidad de 14 hidroxy-claritromicina formada. Cuando el clearance es inferior a 30 ml/minuto, la vida media de eliminación está multiplicada por 3 para la claritromicina y multiplicada por 4 para la 14-hidroxy-claritromicina con un riesgo de acumulación importante. En caso de insuficiencia hepática, la formación de 14-hidroxy-claritromicina está disminuida sus concentraciones séricas y sus superficies bajo la curva reducidas. Sin embargo, existe un aumento de la eliminación renal de la claritromicina y no hay acumulación. En la persona de edad (> 65 años) existe un aumento de C_{máx.} y de las concentraciones residuales ligadas a un alargamiento de la vida media de claritromicina (> 7.7 h) y sobre todo del metabolito 14-hidroxilado (14 h). Las superficies bajo la curva de concentraciones plasmáticas de claritromicina son el doble de aquellas observadas en la persona adulta joven.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de diciembre de 2017.