

CLAROVIL® 500 mg CLARITROMICINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina.....	500 mg
Lactosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, Opadry YS1-7003 (dióxido de titanio, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80) y óxido de hierro amarillo.....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido.

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.

Niños

Faringitis-tonsilitis por *Streptococcus pyogenes*.

Sinusitis maxilar aguda por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía debida a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras por *Streptococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* (los abscesos requieren en general drenaje quirúrgico).

Infecciones diseminadas por *M. avium* o *M. intracellulare*.

Otitis media aguda por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Adultos

Faringitis-tonsilitis por *Streptococcus pyogenes* (la droga de elección usual en el tratamiento y prevención de las infecciones estreptocócicas y en la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina, administrada por vía intramuscular u oral. La claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de *S. pyogenes* de la nasofaringe, sin embargo no se dispone aún de datos que establezcan la eficacia de este antibiótico en la prevención de la fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Exacerbación bacteriana aguda de una bronquitis crónica por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de la piel y sus estructuras por *Streptococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* (los abscesos requieren en general drenaje quirúrgico).

Infecciones diseminadas por *M. avium* o *M. intracellulare*.

Los comprimidos de claritromicina en combinación con omeprazol están indicados en el tratamiento de pacientes con úlcera duodenal activa asociada con infección por *H. pylori*. Se ha demostrado que la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal.

Se deberán efectuar estudios de sensibilidad en aquellos pacientes en los que fracase la terapéutica. Se debe recurrir a una terapia alternativa si se demuestra resistencia.

Profilaxis

La claritromicina en comprimidos está indicada en la prevención de infecciones diseminadas por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) en pacientes con infecciones avanzadas por HIV.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la unidad ribosomal de 50S de microorganismos susceptibles, lo que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas.

La claritromicina es activa *in vitro* contra una gran variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos Gram-positivos y Gram-negativos, así como la gran mayoría de los microorganismos del CMA. Además de esto, el metabolito 14-hidroxiclaritromicina también tiene una actividad antimicrobiana clínicamente significativa y es 2 veces más activo contra el *Haemophilus influenzae* que el compuesto parental. Sin embargo es de 4 a 7 veces menos activo que la claritromicina para el complejo *Mycobacterium avium*.

La claritromicina se ha demostrado activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*

Otros microorganismos

- *Mycoplasma pneumoniae*

Micobacteria

Complejo *Mycobacterium avium* que consiste en:

- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium intracellulare*

La producción de beta-lactamasa no tiene efectos en la actividad de la claritromicina.

NOTA: la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y a la oxacilina son resistentes a la claritromicina. La claritromicina resultó ser activa contra la mayoría de las cepas del *Helicobacter pylori* *in vitro* y en infecciones clínicas combinada con omeprazol.

Helicobacter

- *Helicobacter pylori*

Algunos *H. pylori* aislados de pacientes tratados con claritromicina y omeprazol demostraron un incremento de la concentración inhibitoria mínima (CIM), indicando una disminución de la susceptibilidad y un aumento de la resistencia. Se dispone de los siguientes datos *in vitro*, pero se desconoce su significado clínico.

La claritromicina exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de los siguientes microorganismos, sin embargo, la efectividad y seguridad de la claritromicina en el tratamiento de estas infecciones no se ha establecido en ensayos clínicos bien controlados.

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

- *Listeria monocytogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus (Grupos C, F, G)*
- *Grupo Streptococcus viridans*

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

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

Otros microorganismos

- *Chlamydia trachomatis*

Microorganismos anaeróbicos Gram-positivos

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

Microorganismos anaeróbicos Gram-negativos

- *Prevotella melaninogenica* (previamente *Bacteroides melaninogenicus*)

Actividad *in vitro* de la claritromicina contra Micobacteria

La claritromicina ha demostrado actividad *in vitro* contra microorganismos del CMA aislados de pacientes portadores o no de SIDA. Si bien se pueden emplear técnicas genéticas para diferenciar *M. avium* de *M. intracellulare*, muchos estudios sólo comunicaron resultados de CMA.

Se han usado varios métodos *in vitro* que utilizan caldos o medios sólidos a distintos pH, con o sin ácido oleico-álbumina-dextrosa-catalasa (OADC) para determinar los valores de la CIM de claritromicina para micobacterias. En general, los valores de la CIM decrecen más de 16 veces a medida que el pH del medio Middlebrook 7H12 se incrementa de 5 a 7,4. A este último pH los valores de la CIM determinados con el agar de Mueller-Hinton eran de 4 a 8 veces más altos que los observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de OADC en estos medios ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM.

Se evaluó la actividad de la claritromicina contra 80 CMA aislados de pacientes con SIDA y 211 aislados de pacientes sin SIDA utilizando un método de microdilución con el medio de Middlebrook 7H10. Los resultados mostraron un valor de CIM menor o igual a 4,0 µg/ml en un 81 y 89 % de los pacientes con y sin SIDA, respectivamente. Un 12 % de los micro-

organismos aislados de pacientes sin SIDA tenían un valor de CIM menor o igual a 0,5 µg/ml. La claritromicina también fue activa contra CMA fagocitado en cultivos de macrófagos humanos y murinos así como en un modelo de infección en ratones.

Se evaluó la actividad de la claritromicina contra *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio que utilizó el método de dilución de agar con el medio de Middlebrook 7H10, 3 de los 30 *M. tuberculosis* aislados tenían una CIM de 2,5 µg/ml. A concentraciones mayores de 10 µg/ml, la claritromicina inhibió todos los cultivos aislados.

Test de susceptibilidad para el CMA

No se deben usar el test de difusión de disco y las técnicas de dilución para la evaluación de susceptibilidad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas para determinar los valores de la CIM de claritromicina para micobacterias. Los métodos de evaluación de susceptibilidad *in vitro* y los productos diagnósticos actualmente disponibles para determinar valores de la CIM para CMA no se han estandarizado o validado. Los valores de la CIM de claritromicina variarán dependiendo del método utilizado para la evaluación, la composición y el pH del medio de cultivo y la utilización de suplementos nutricionales. No se han establecido referencias para determinar la susceptibilidad a la claritromicina de *M. avium* o *M. intracellulare* aislados clínicamente.

Actividad *in vitro* de la claritromicina contra el *Helicobacter pylori*

La claritromicina ha demostrado actividad *in vitro* contra el *Helicobacter pylori* aislado de pacientes con úlcera duodenal. No se han estandarizado, validado o aprobado los métodos *in vitro* actualmente disponibles para la determinación de la CIM contra microorganismos o el tamaño de la zona para el *H. pylori* (microdilución de caldo, dilución de agar, E-test y difusión de disco). Los valores de la CIM de claritromicina y los tamaños del disco variarán dependiendo de la metodología de evaluación de la susceptibilidad empleada, el medio de cultivo, los aditivos, el pH, la concentración del inóculo evaluado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.

Test de susceptibilidad para *Helicobacter pylori*

Los valores de la CIM para *H. pylori* aislados durante 2 ensayos clínicos en los EE.UU., que evaluaron la efectividad de la claritromicina y el omeprazol se determinaron utilizando la metodología de dilución de caldo. Los resultados obtenidos mostraron una característica distribución bimodal de la CIM resistente y sensible.

Si se utiliza el método de microdilución del caldo de Hachem y col. (Diagnost. Microbiol. Infect. Dis. 24:37-41, 1996) y los siguientes parámetros de referencia, debería haber una correlación razonable entre los valores de la CIM y los resultados microbiológicos y clínicos en pacientes tratados con claritromicina y omeprazol.

CIM (µg/ml)	Interpretación
≤ 0,06	susceptible (S)
0,12 - 2,0	intermedio (I)
≥ 4	resistente (R)

No se debe utilizar esta referencia para interpretar resultados obtenidos utilizando otros métodos.

Farmacocinética

La claritromicina es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es de aproximadamente un 50 %. La comida retarda ligeramente el comienzo de su absorción y la formación del metabolito antimicrobiano activo, la 14-hidroxiclaritromicina, pero no afecta la biodisponibilidad, de manera que puede ser administrada con o sin comida. En individuos adultos en ayunas se alcanzaron las concentraciones séricas pico dentro de las 2 horas de la administración. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzaron en 2 a 3 días y fueron de aproximadamente 1 µg/ml con una dosis de 250 mg administrada cada 12 horas, de 2 a 3 µg/ml con una dosis de 500 mg administrada cada 12 horas y de 3 a 4 µg/ml con una dosis de 500 mg administrada cada 8 horas. La vida media de eliminación fue de 3 a 4 horas luego de 250 mg administrados cada 12 horas, pero se incrementó de 5 a 7 horas con 500 mg administrados cada 8 a 12 horas. La falta de linealidad de la farmacocinética de la claritromicina es leve a las dosis recomendadas de 250 y 500 mg. Dentro de la dosis de 250 mg cada 12 horas, el metabolito principal, la 14-hidroxiclaritromicina alcanza una concentración máxima del estado estacionario de 0,6 µg/ml y tiene una vida media de eliminación de 5 a 6 horas. Dentro de la dosis de 500 mg cada 8 a 12 horas, la concentración máxima del estado estacionario de 14-hidroxiclaritromicina, el metabolito principal, es ligeramente mayor (hasta 1 µg/ml) y su vida media de eliminación es de 7 a 9 horas. Con cualquiera de estos regímenes de dosis, la concentración del estado estacionario de este metabolito se alcanza generalmente dentro de los 2 a 3 días. Luego de la administración de comprimidos de 250 mg cada 12 horas, aproximadamente un 20 % de la dosis se excreta en orina como claritromicina, mientras que, luego de la administración de comprimidos de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria de la claritromicina es ligeramente mayor, aproximadamente un 30 %. El aclaramiento renal de la claritromicina es, sin embargo, independiente de la dosis y se aproxima al de la tasa normal de filtración glomerular. El metabolito más importante hallado en orina es la 14-hidroxiclaritromicina, que da cuenta de aproximadamente un 10 a un 15 % de la dosis con comprimidos de 250 o 500 mg administrados cada 12 horas. Las concentraciones del estado estacionario de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina en pacientes con SIDA fueron similares a las de los individuos sanos.

En pacientes con deterioro de la función hepática las concentraciones de claritromicina fueron menores que en individuos sanos, si bien el resto de los parámetros farmacocinéticos fueron similares. En estos pacientes, la disminución en la formación de 14-hidroxiclaritromicina fue parcialmente balanceada por un incremento en el aclaramiento renal de claritromicina. En pacientes con deterioro de la función renal se observó alteración de la farmacocinética de la claritromicina.

La claritromicina y su metabolito principal se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. No existen datos disponibles respecto a la penetración en el líquido cefalorraquídeo. Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son mayores que las concentraciones séricas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La claritromicina en comprimidos puede ser ingerida con o sin comida.

Dosificación en Adultos	Dosis (cada 12h)	Duración normal (días)
Infección		
Faringitis/Tonsilitis	250 mg	10
Sinusitis maxilar aguda	500 mg	14
Exacerbación aguda de bronquitis crónica por:		
<i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7 a 14
<i>M. catarrhalis</i>	250 mg	7 a 14
<i>H. influenzae</i>	500 mg	7 a 14
Neumonía por:		
<i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7 a 14
<i>M. pneumoniae</i>	250 mg	7 a 14
Infecciones no complicadas de piel o sus estructuras	250 mg	7 a 14

Un comprimido recubierto de 500 mg, 2 veces por día, durante alrededor de 14 días asociado con otros fármacos como omeprazol, citrato de bismuto/ranitidina, lanzoprazol/amoxicilina, en doble o triple terapia, ha demostrado eficacia en la erradicación del *H. pylori*.

Niños: la dosis usual diaria recomendada es 15 mg/kg/día cada 12 horas durante 10 días.

Se puede administrar claritromicina sin ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática, si la función renal es normal. Sin embargo, si existe insuficiencia renal severa, (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/ minuto), con o sin deterioro de la función hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar al doble el intervalo entre las dosis.

Infecciones por micobacterias

Profilaxis: la dosis recomendada de claritromicina para la prevención de la enfermedad por *Mycobacterium avium* es de 500 mg, 2 veces por día. En niños la dosis es de 7,5 mg/kg, 2 veces por día hasta 500 mg. No se han efectuado estudios de claritromicina para la profilaxis de CMA en pacientes pediátricos y las dosis recomendadas para la profilaxis, derivan de las dosis utilizadas para el tratamiento en niños.

La claritromicina es el agente de primera elección para el tratamiento de la infección diseminada por el CMA. Debe ser usada en combinación con otras drogas antibacterianas que hayan demostrado actividad *in vitro* contra el CMA o de beneficio clínico en el tratamiento de la infección por CMA. La dosis recomendada en adultos es 500 mg, 2 veces por día.

En niños la dosis es de 7,5 mg/kg, 2 veces por día hasta 500 mg. La terapia con claritromicina debe ser continuada de por vida si se observan mejoría clínica y microbiológica.

CONTRAINDICACIONES

La claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la claritromicina, eritromicina y cualquiera de los antibióticos de la familia de los macrólidos.

Está también contraindicada en pacientes con alteraciones cardíacas pre-existentes (arritmias ventriculares, bradicardia, prolongación del intervalo QT congenito y adquirido) y documentado, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica, etc.), que se encuentren recibiendo terfenadina, cisaprida o pimozida, o presenten alteraciones electrolíticas.

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 UTILIZADA EN PACIENTES EMBARAZADAS, EXCEPTO EN AQUELLAS CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE NO EXISTAN ALTERNATIVAS. SI SE CONFIRMA EL EMBARAZO MIENTRAS SE ESTA ADMINISTRANDO ESTE ANTIBIOTICO SE DEBE INFORMAR A LA PACIENTE DE LOS RIESGOS POTENCIALES PARA EL FETO. LA CLARITROMICINA HA DEMOSTRADO EFECTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO O EL DESARROLLO EMBRIO-FETAL EN MONOS, RATAS, RATONES Y CONEJOS, EN DOSIS QUE INDUCEN NIVELES PLASMATICOS DE 2 A 7 VECES LOS ALCANZADOS EN HUMANOS TRATADOS CON LA DOSIS HUMANA MAXIMA RECOMENDADA.

Se ha comunicado pseudocolitis membranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la claritromicina y puede ser leve o muy grave, amenazando la vida. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea luego de tratamiento antibiótico.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridios.

Existen estudios que indican que la causa primaria de la colitis asociada a antibióticos es una toxina producida por *Clostridium difficile*. Luego de establecerse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se debe iniciar el tratamiento; los casos leves en general responden a la suspensión del tratamiento. En casos moderados y severos se debe efectuar tratamiento con fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas y una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra el *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

Generales

La claritromicina se excreta principalmente por hígado y riñón. Puede ser administrada sin ajuste de la dosis a pacientes con deterioro hepático y función renal normal. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal con o sin deterioro hepático coexistente, se debe considerar disminuir la dosis o prolongar los intervalos.

No se recomienda administrar claritromicina en combinación con citrato de bismuto y ranitidina en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 25 ml/minuto o antecedentes de porfiria aguda.

Información para pacientes

La claritromicina en comprimidos puede ser administrada con o sin comidas y con leche.

Interacción con drogas

El uso de claritromicina en pacientes que se encuentran recibiendo teofilina se puede asociar a un incremento en la concentración sérica de esta última. Se debe evaluar la posibilidad de monitorear las concentraciones séricas de teofilina en pacientes que reciben dosis altas o en aquellos con concentraciones basales en el límite terapéutico superior. En 2 estudios en los que se administró claritromicina con teofilina (teofilina de liberación prolongada a dosis de 6,5 o 12 mg/kg con 250 a 500 mg de claritromicina cada 12 horas), se observó un incremento de un 20 % en los niveles del estado estacionario de la C_{máx}, C_{mín} y el área bajo la curva de concentración (ABC).

La administración concomitante de dosis únicas de carbamazepina y claritromicina puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de estudiar los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Cuando se administraron concomitantemente terfenadina y claritromicina las concentraciones plasmáticas del metabolito ácido activo de terfenadina fueron, en promedio, 3 veces más altas. No se afectó significativamente la farmacocinética de la claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina por terfenadina una vez alcanzadas las condiciones del estado estacionario de la claritromicina. Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina y claritromicina (ver CONTRAINDICACIONES).

Cuando se administraron 500 mg de claritromicina conjuntamente con 40 mg de omeprazol, diariamente a individuos sanos, se incrementaron las concentraciones plasmáticas de omeprazol del estado estacionario (incrementos de C_{máx}, ABC-24, y T_{1/2} de 30, 89 y 34 %, respectivamente). El pH gástrico medio de 24 horas fue de 5,2 cuando se administró omeprazol solo y 5,7 cuando se lo administró conjuntamente con claritromicina.

La administración concomitante de claritromicina con ranitidina/citrato de bismuto, resultó en un incremento de las concentraciones plasmáticas de ranitidina (57 %), de citrato de bismuto (48 %) y de 14-hidroxiclaritromicina (31 %). Estos efectos no fueron clínicamente significativos.

La administración simultánea de comprimidos de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV resultó en una disminución de las concentraciones del estado estacionario de la zidovudina. Cuando se administraron diariamente 500 mg de claritromicina, 2 veces por día, se redujo el ABC del estado estacionario de la zidovudina en un 12 % (media, n=4). Los valores individuales variaron de una disminución de un 34 % a un aumento de un 14 %. Basado en datos limitados de 24 pacientes, cuando se administró claritromicina en comprimidos 2 a 4 horas antes de la zidovudina oral, se incrementó 2 veces la C_{máx} del estado estacionario de la zidovudina y el área bajo la curva no se afectó.

La administración simultánea de comprimidos de claritromicina con didanosina a 12 pacientes adultos infectados con HIV no resultó en cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de la didanosina.

La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina, 2 veces por día, a 21 voluntarios sanos, resultó en incrementos de la C_{mín} y ABC de claritromicina en el estado estacionario, de un 33 y un 18 %, respectivamente. No se afectaron significativamente las concentraciones de 14-hidroxiclaritromicina por la administración concomitante de fluconazol.

La administración concomitante de claritromicina y ritonavir (n=22) resultó en un incremento de un 77 % del ABC de claritromicina y una disminución del 100 % del ABC de 14-hidroxiclaritromicina.

Se puede administrar claritromicina sin ajustes de la dosis a pacientes con función renal normal que se encuentran recibiendo ritonavir. Sin embargo, se debe considerar un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal, según las siguientes indicaciones: para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/minuto, se debe reducir la dosis en un 50 %; pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto, se debe reducir la dosis en un 75 %.

Comunicaciones esporádicas sugieren que la administración concomitante de claritromicina y anticoagulantes orales puede potenciar los efectos de los anticoagulantes. En estos casos se debe efectuar un seguimiento de los tiempos de protrombina.

Se han reportado también concentraciones elevadas de digoxina en pacientes que se encuentran recibiendo concomitantemente esta droga y claritromicina. Algunos pacientes han demostrado signos clínicos de toxicidad por digoxina, incluyendo arritmias. Se debe efectuar un seguimiento de los valores séricos de digoxina en estos casos.

Las siguientes interacciones medicamentosas, aparte del incremento de las concentraciones séricas de carbamazepina y del metabolito ácido activo de la terfenadina, no se han comunicado en ensayos clínicos con claritromicina, sin embargo, han sido observadas con eritromicina y/o claritromicina.

En algunos pacientes, se ha asociado el uso concomitante de eritromicina o claritromicina y dihidroergotamina a toxicidad aguda del tipo alcaloides del ergot, caracterizada por disestesias y vasoespasmo severo.

Se ha comunicado que la eritromicina disminuye el aclaramiento de triazolam y puede de esta manera incrementar sus efectos farmacológicos. También se comunicaron efectos sobre el SNC como somnolencia y confusión.

Se ha comunicado interacción entre eritromicina y astemizol, resultando en prolongaciones del intervalo QT y torsades de pointes, por lo que se contraindica su administración simultánea. Teniendo en cuenta que la claritromicina es también metabolizada por el citocromo P450, no se recomienda su administración concomitantemente con astemizol.

Se ha asociado el uso de eritromicina y claritromicina en pacientes medicados con drogas metabolizadas por el citocromo P450 con elevaciones de los niveles séricos de estas drogas. Se ha comunicado interacción con carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital, fenitoína, alfenantil, disopiramida, lovastatin, bromocriptina, valproato, terfenadina, cisaprida, pimozida y astemizol. En estos casos, se debe efectuar un seguimiento de los valores séricos de estas drogas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Todos los test de evaluación de mutagenicidad *in vitro* fueron negativos, excepto el test de aberraciones cromosómicas, que resultó débilmente positivo en un ensayo y negativo en otro.

No se observaron efectos adversos en el ciclo sexual, fertilidad, partos o número de crías viables en ratas. Se observó pérdida de embriones en monos a dosis de 150 mg/kg/día (2,4 veces la dosis humana máxima

recomendada en mg/m²), que se atribuyeron a toxicidad materna marcada. No se han hecho ensayos a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina.

Embarazo: efectos teratogénicos. Categoría C

No se demostró teratogenicidad de claritromicina en 4 estudios en ratas (3 con administración oral y 1 con administración endovenosa, con dosis de hasta 160 mg/kg/día durante el período de organogénesis mayor) y 2 en conejos con dosis orales de hasta 125 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis humana máxima recomendada, basada en mg/m²) o dosis endovenosas de 30 mg/kg/día administradas durante los días 6 a 8 de la gestación. Dos estudios de administración oral adicionales en una especie diferente de ratas, en condiciones y dosis similares, demostró una incidencia baja de anomalías cardiovasculares a dosis de 125 mg/kg/día, administradas durante los días 6 a 15 de la gestación.

Cuatro estudios en ratones revelaron una incidencia variable de paladar hendido, con dosis orales de 1.000 mg/kg/día (2 a 4 veces la dosis humana máxima recomendada, basada en mg/m²), administradas durante los días 6 a 15 de la gestación. La misma lesión se observó con dosis de 500 mg/kg/día. La dosis de 1.000 mg/kg/día resultó en niveles plasmáticos 17 veces más grandes que los niveles humanos.

En monos, una dosis oral de 70 mg/kg/día (una dosis equivalente a la dosis humana máxima recomendada, basada en mg/m²), produjo retardo en el crecimiento fetal con niveles plasmáticos de aproximadamente 2 veces los niveles humanos. No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas.

La claritromicina debe ser usada durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto (ver ADVERTENCIAS).

Pasaje a leche materna

Se desconoce si la claritromicina se excreta por leche humana. Dado que muchas drogas se excretan por leche se debe tener cuidado cuando se administra claritromicina a una mujer que se encuentra amamantando. Se sabe que la claritromicina se excreta por leche en animales lactantes y que otras drogas del mismo grupo se excretan por leche humana. No se observaron efectos adversos en ratas amamantadas por animales tratados con 150 mg/kg/día de claritromicina.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la claritromicina en niños menores de 6 meses de edad. No se ha establecido la seguridad y efectividad de la claritromicina en pacientes portadores de CMA menores de 20 meses de edad. Los animales neonatos y jóvenes toleraron la claritromicina en forma similar a los adultos. Los animales jóvenes mostraron una tolerancia ligeramente menor a la sobredosis y a disminuciones de eritrocitos, plaquetas y leucocitos, pero fueron también menos sensibles a la toxicidad en hígado, riñón, timo y genitales.

Uso en ancianos

En un estudio de estado estacionario en el que se administraron 500 mg de claritromicina cada 12 horas a pacientes de 65 a 81 años, se observó un incremento de las concentraciones séricas máximas y del ABC, tanto de claritromicina como de 14-hidroxiclaritromicina, comparado con los valores obtenidos en adultos jóvenes sanos. Estos cambios farmacocinéticos fueron paralelos a la conocida disminución de la función renal relacionada con la edad. No se observó en ensayos clínicos una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes ancianos comparados con pacientes más jóvenes. Se debe considerar un ajuste de dosis en pacientes ancianos con deterioro renal severo.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos colaterales que se observaron en los ensayos clínicos fueron leves y transitorios. Menos de un 3 % de los pacientes adultos sin infecciones por micobacterias y menos del 2 % de los pacientes pediátricos sin infecciones por micobacterias debieron suspender la terapia por efectos colaterales relacionados con la droga. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados en adultos fueron: diarrea (3 %), náuseas (3 %), anomalías del gusto (3 %), dispepsia (2 %), molestias/dolor abdominal (2 %) y cefaleas (2 %). En pacientes pediátricos, los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron: diarrea (6 %), vómitos (6 %), dolor abdominal (3 %), erupciones (3 %) y cefalea (2 %). La mayoría de estos efectos fueron descriptos como de severidad leve a moderada. De todos los efectos adversos comunicados, sólo el 1 % fue descripto como severo.

Se observaron menos efectos adversos en estudios de neumonía utilizando claritromicina que en pacientes tratados con estearato de eritromicina. Similares resultados se comunicaron en estudios que compararon amoxicilina/clavulanato en pacientes pediátricos.

Han ocurrido reacciones alérgicas variando desde urticaria y erupciones cutáneas moderadas, hasta raros casos de síndrome de Stevens-Johnson. Otros efectos adversos comunicados espontáneamente incluyeron: glositis, estomatitis, candidiasis oral, vómitos y mareos. Se han comunicado también alteraciones de la coloración de los dientes, usualmente reversible con limpieza profesional. Han existido comunicaciones aisladas de pérdida de la audición, usualmente reversible, en mujeres de edad. Se han comunicado alteraciones del sentido del olfato, usualmente en asociación con anomalías del gusto.

Se han comunicado efectos transitorios del SNC incluyendo: ansiedad, cambios de conducta, estados confusionales, despersonalización, desorientación, alucinaciones, insomnio, pesadillas, psicosis, tinitus y vértigo. Se resuelven usualmente con la suspensión de la medicación.

Con poca frecuencia se han comunicado alteraciones de la función hepática como incrementos de las enzimas hepáticas y/o colestasis con o sin ictericia. Estas alteraciones pueden ser severas y son usualmente reversibles. En casos raros se ha comunicado fallo hepático total con muerte y en general esto ha estado asociado con enfermedad grave o medicación concomitantes. Raramente, la eritromicina y la claritromicina se han asociado con arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes, en individuos con intervalos QT prolongados.

Cambios en valores de referencia

Los cambios comunicados de valores sanguíneos de posible significación clínica fueron:

Hígado: elevaciones de la SGPT <1 %; SGOT (AST) <1 %; GGT <1 %; fosfatasa alcalina <1 %; LDH <1 %; bilirrubina total <1 %.

Sangre: leucopenia <1 %; elevación del tiempo de protrombina 1 %.

Renal: elevación del BUN 4 %; elevación de la creatinina sérica <1 %.

SOBREDOSIFICACION

En el caso de sobredosis, CLAROVIL® 500 mg deberá ser discontinuado e instruidas todas las medidas correctivas necesarias. Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina pueden producir síntomas gastrointestinales. Las reacciones alérgicas que acompañan a la sobredosis deberán ser tratadas mediante la pronta eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, no se presume que los niveles séricos de claritromicina sean 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.

PRESENTACIONES

Envases con 8 y 16 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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.