FICHA DE DATOS PRINCIPALES DE LA COMPAÑÍA
(CCDS, por sus siglas en inglés)

CLARITROMICINA

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Claritromicina 500 mg, Tabletas de liberación inmediata (LI)
Claritromicina 125 mg/5 ml, Gránulos para Suspensión oral (Suspensión pediátrica)
Claritromicina 250 mg/5 ml, Gránulos para Suspensión oral (Suspensión pediátrica)
Claritromicina 500 mg, Polvo para reconstituir a solución para inyección intravenosa (IV)
Claritromicina 500 mg, Tabletas de liberación prolongada (LP)
Venta bajo fórmula médica

Nombre Comercial

Klaricid®.

2. COMPOSICION CUALICUANTITATIVA

Claritromicina Tabletas de Liberación Inmediata (LI)	Una tableta contiene 500 mg de claritromicina. Contenido de sodio por tableta: 6.1 mg.
Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral (Sobre para Adultos, Suspensión Pediátrica)	Claritromicina 125 mg/5 ml, Gránulos para suspensión Oral (Suspensión Pediátrica): Cada 5 ml de los gránulos para suspensión contiene 125 mg of claritromicina. Excipiente: Sacarosa 550 mg/ml Aceite de Castor : 3.2 mg/ml Claritromicina 250 mg/5 ml, gránulos para suspensión Oral (Suspensión pediátrica): Cada 5 ml de los gránulos para suspensión contiene 250 mg de claritromicina. Excipientes: Sacarosa 455 mg/ml Aceite Castor : 6.4 mg/ml
Claritromicina Polvo para Solución Intravenosa Inyectable (IV)	Un vial contiene 500 mg de claritromicina.
Claritromicina Tabletas de Liberación Prolongada (LP)	Una tableta contiene 500 mg Claritromicina. Excipiente: Lactosa 260 mg por tableta.

Para la lista completa de excipientes ver la sección de **PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS, Lista de excipientes.**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Formulación	**Forma Farmacéutica**
Claritromicina tabletas de liberación inmediata	tabletas recubiertas, ovaladas, amarillas
Claritromicina gránulos para suspensión oral	Gránulos de color blanco o casi blanco para suspensión
Claritromicina IV	polvo Blanco o blanquecino apelmazado, liofilizado
Claritromicina tabletas de liberación prolongada (LP)	Tabletas ovaladas, amarillas recubiertas. grabadas en un lado con el logo de Abbott y una designación de dos letras Abbott-código, LC o KJ

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

Claritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles. Dichas infecciones incluyen:

	LI	**Gránulos (Adulto)**	**Gránulos (Pediátrico)**	**IV**	**LP**
Infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía);	X	X	X	X	X
Infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis);	X	X	X	X	X

Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculítis, celulitis, erisipela);	X	X	X	X	X
Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Micobacterium intracellulare.* Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum,* o *Mycobacterium kansasii;*	X	X	X	X	X
Claritromicina está indicado para la prevención de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes infectados por VIH con recuentos de linfocitos CD4 menor que o igual a 100/mm^3.	X				X
Claritromicina en presencia de la supresión del ácido también está indicado para la erradicación del *H. Pylori* que resulta en menos recurrencia de úlcera duodenal (véase **ESTUDIOS CLÍNICOS: LI)**	X	X			
Tratamiento de infecciones odontogénicas	X	X			X
Otitis media aguda			X		

4.2 DOSIFICACIÓN Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

Claritromicina LI

Adultos
La dosis usual recomendada de claritromicina en adultos y niños de 12 años de edad o mayores, es una tableta de 250 mg dos veces al día. En infecciones más severas, la dosis puede incrementarse a 500 mg dos veces al día. La duración usual de la terapia es de 5 a 14 días, excluyendo el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad y sinusitis que requieren de 6 a 14 días de tratamiento.

Dosis en pacientes con infecciones micobacterianas: La dosis recomendada para adultos con infecciones micobacterianas es de 500 mg b.i.d.

Debe continuarse el tratamiento de infecciones diseminadas con MAC en pacientes con SIDA, siempre y cuando se demuestre el beneficio clínico y microbiológico. La claritromicina debe utilizarse en combinación con otros agentes antimicobacterianos.

El tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas debe continuarse a discreción del médico.

Dosis para profilaxis del MAC: La dosis recomendada de claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día.

En el tratamiento de infecciones odontogénicas, la dosis de claritromicina es una tableta de 250 mg dos veces al día por cinco días.

En pacientes con úlcera péptica secundaria a la infección por H. pylori, se puede administrar claritromicina en una dosis de 500 mg dos veces al día en combinación con otros tratamientos anti-microbianos apropiados y un inhibidor de la bomba de protones durante 7-14 días de acuerdo con las recomendaciones nacionales o internacionales para la erradicación de H. pylori.

Deterioro de la función renal
En pacientes con deterioro de la función renal con depuración de creatinina menor que 30 mL/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más severas. El tratamiento no debe continuarse por más de 14 días en estos pacientes.

Pediátrico
El uso de claritromicina LI no ha sido estudiado en niños menores de 12 años de edad.

Suspensión Pediátrica

Pacientes Pediátricos menores de 12 años de edad
Se han realizado ensayos clínicos con claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años de edad deben usar claritromicina suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral).

La dosis diaria recomendada de Claritromicina suspensión pediátrica (125 mg/5 mL o 250mg/5ml) en niños es de 7.5 mg/kg b.i.d. hasta una dosis máxima de 500 mg b.i.d. para infecciones no micobacterianas. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10días, dependiendo del patógeno involucrado y de la severidad de la condición. La suspensión preparada puede tomarse con o sin alimentos y puede tomarse con leche.

La siguiente tabla es una guía sugerida para determinar la dosis, basada en el peso del niño y la concentración de la suspensión (125 mg/5ml o 250 mg/5 ml):

GUÍA DE DOSIS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS Con Base en el Peso Corporal			
Peso *		**7.5 mg/Kg b.i.d Dosis en mL administradas dos veces al día**	
Kg	**Lbs.**	**125 mg/5 mL**	**250 mg/5 mL**
8-11	18-25	2.5 ml	1.25 ml
12-19	26-43	5 ml	2.5 ml
20-29	44-64	7.5 ml	3.75 ml
30-40	65-88	10 ml	5 ml
* Niños < 8 kg o < 18 lbs. deben dosificarse en base a kg o lb (aprox. 7.5 mg/kg b.i.d. ó 3.4 mg/lb b.i.d.)			

Dosis en Pacientes con Infecciones Micobacterianas

En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (*M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii)*, la dosis recomendada es de 7.5 a 15 mg/kg de claritromicina b.i.d..

El tratamiento con claritromicina debe continuarse siempre que se demuestre el beneficio clínico. La adición de otros agentes antimicobacterianos puede ser de beneficio.

GUÍA DE DOSIS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIAS Con Base en el Peso Corporal			
Peso *		**Dosis en Ml dados dos veces al día (CLARITROMICINA 250 mg/5 mL)**	
Kg	**Lbs.**	**7.5 mg/kg b.i.d**	**15 mg/kg b.i.d.**
8-11	18-25	1.25 ml	2.5 ml
12-19	26-43	2.5	5 ml
20-29	44-64	3.75	7.5 ml
30-40	65-88	5	10 ml
* Niños < 8 kg (18 lbs.) deben dosificarse en base a kg o Lb (7.5 a 15 mg/kg/b.i.d. o 3.4 to 6.8 mg/lb b.i.d)			

Daño de la función renal

En niños con depuración de creatinina menor de 30 mL/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, hasta 250 mg una vez al día, ó 250 mg dos veces al día en

infecciones más severas. La dosis no debe continuarse por más de 14 días en estos pacientes.

Preparación para uso: Ver la sección 6.6.

Claritromicina IV

Adultos
La dosis recomendada de claritromicina I.V. en adultos de 18 años de edad o mayores es de 1.0 g al día, dividida en dos dosis iguales, cada una transfundida después de una dilución posterior con un diluyente I.V. apropiado, durante un período de 60 minutos. Actualmente, no hay datos que respalden el uso intravenoso de claritromicina en niños. Claritromicina no debe administrarse como bolo o como inyección intramuscular.

Dosis en Pacientes con Infecciones Micobacterianas

Aunque actualmente no hay información relacionada con el uso de claritromicina IV. En pacientes inmunocomprometidos, hay datos disponibles relacionados con el uso de claritromicina oral en pacientes infectados por VIH. En infecciones diseminadas o localizadas (*M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. Kansasii),* el tratamiento recomendado, en adultos, es de 1000 mg/día en dos dosis divididas.

La terapia intravenosa puede limitarse hasta por dos o cinco días en el paciente muy enfermo y debe cambiarse a la terapia oral cuando sea posible según lo determine el médico.

Daño renal

En pacientes con daño de la función renal que tienen una depuración de creatinina menor de 30 mL/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad de la dosis normal recomendada.

Pediátrico
Hay poca información para recomendar un régimen de dosis para usar la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 12 años de edad (véase **Suspensión Pediátrica)**.
En los adolescentes (12-18 años) la dosis es la misma que para los adultos.

Preparación para Uso:

Ver sección 6.6.

Claritromicina LP

Adultos
Las dosis recomendadas de claritromicina LP en adultos y niños de 12 años de edad o mayores se presentan en la Tabla 1, a continuación.

Claritromicina LP tabletas debe tomarse una vez al día con alimentos.

Las tabletas deben tragarse enteras y no masticarse, romperse ni triturarse.

Se encontró que las dosis que se presentan en la siguiente tabla fueron eficaces en los estudios clínicos con claritromicina LP. Las dosis diarias totales para otras indicaciones serían equivalentes a las dosis de claritromicina LI.

Dosis Recomendadas de Claritromicina LP

Indicación	Dosis	Duración
Sinusitis maxilar aguda	1000 mg	14 días
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	500 a 1000 mg	5 a 7 días
NAC	1000 mg	7 días
Faringitis/Amigdalitis	500 mg	5 días

Geriátrico

En ausencia de deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina (CL_{CR}) menor de 30 mL/min), use las mismas dosis que en la sección de **Adultos.**

Deterioro de la Función Renal

La dosis diaria máxima para pacientes con deterioro severo de la función renal (< CL_{CR} 30 mL/min) es de 500 mg. No se requiere de ningún ajuste de la dosis para pacientes con deterioro moderado de la función renal (CL_{CR} 30 a 60 mL/min).

Deterioro de la Función Hepática

Con base en los estudios realizados con claritromicina LI, no es necesario el ajuste de la dosis en sujetos con deterioro de la función hepática moderado o severo con función renal normal.

Pediátrico

El uso de claritromicina LP no ha sido estudiado en niños menores de 12 años de edad.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Todas las Formulaciones

Hipersensibilidad conocida a los fármacos antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. Véase sección 6.1)

La administración concomitante de claritromicina y de cualquiera de los siguientes fármacos está contraindicada: astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina ya que esto puede resultar en prolongación del QT y arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, y *torsades de pointes* (véase la sección de interacciones))
Administración concomitante de claritromicina y los alkaloides del ergot (como ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que esto puede resultar en toxicidad por ergot. **(Veáse la sección de interacciones).**

La administración concomitante de claritromicina con midazolam oral es contraindicada. (Veáse sección 4.5)

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historial de prolongación del QT o arritmia cardiaca ventricular, incluyendo *torsades de pointes* (véase **la sección de advertencias y precauciones e interacciones**

Claritromicina no debe ser administrada a pacientes con hipokalemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).
Claritromicina no debe ser usada en pacientes que sufren de enfermedad hepática severa en combinación con daño renal.

Claritromicina no debe utilizarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son extensamente metabolizados por CYP3A4, (lovastatina o simvastatina), debido al incremento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. (Véase la sección de advertencias y precauciones).
La claritromicina (y otros inhibidores fuertes de CYP3A4) no deben ser usados concomitantemente con colchicina. Véase la sección de advertencias y precauciones e interacciones.)

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

4.4 ADVERTENCIAS PRECAUCIONES PARA TODAS LAS FORMULACIONES

El uso de alguna terapia antimicrobiana, como la claritromicina para tratar la infección por H. pylori puede producir resistencia selectiva al medicamento por parte del organismo.

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo, particularmente durante los primeros tres meses de embarazo.

El uso a largo plazo puede, así como otros antibióticos, resultar en colonización con números incrementados de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurren superinfecciones, debe instituirse la terapia apropiada.

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha reportado disfunción hepática con claritromicina, incluyendo incremento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha reportado insuficiencia hepática con resultado fatal y generalmente se ha asociado con enfermedades serias subyacentes y/o medicaciones concomitantes. Discontinuar la claritromicina inmediatamente si ocurren signos y síntomas de hepatitis, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, y puede oscilar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Se ha reportado diarrea asociada con C*lostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo la claritromicina, y puede oscilar en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar a sobrecrecimiento de *C. difficile.* La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha reportado que la CDAD ocurre hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe ejercer precaución en la administración del antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También se debe ejercer precaución cuando se administre claritromicina a pacientes con deterioro moderado a severo de la función renal.

Colchicina

Ha habido reportes post-comercialización de toxicidad con la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en los pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han reportado muertes en algunos de dichos pacientes. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como el triazolam y el midazolam intravenoso (véasela sección de interacciones).

Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Se debe monitorizar la función vestibular y auditiva durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la claritromicina debería ser usada con precaución en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia, (<50lpm) o cuando se co-administre con otros productos medicinales asociados a prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe ser usada en pacientes con enfermedad congénita o adquirida documentada de prolongación del intervalo QT o historia de arritmia ventricular.

Neumonía

En vista de la resistencia emergente de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realice la prueba de sensibilidad cuando se prescribe claritromicina para neumonía adquirida en la comunidad. Cuando la neumonía es adquirida en el hospital, la claritromicina debe administrarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y tejidos blandos de leve a moderada severidad

Estas infecciones son causadas con más frecuencia por los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen las pruebas de sensibilidad. En los casos cuando no se pueden utilizar los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos sólo juegan un papel en ciertas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por el *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgaris y erisipelas y en casos cuando no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia (DRESS, por sus siglas en inglés) debe discontinuarse inmediatamente la terapia con claritromicina y debe iniciarse urgentemente el tratamiento apropiado.

Claritromicina debe utilizarse con precaución cuando se administra concurrentemente con medicaciones que inducen la enzima del citocromo CYP3A4.
También se debe dar atención a la posibilidad de una resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como a la lincomicina y clindamicina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):
El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se ha informado rabdomiólisis en pacientes tratados con claritromicina y estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se pueda evitar, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas miopatía, se recomienda la administración de la

dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A.

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina
El uso concomitante de claritromicina y de agentes hipoglucemiantes orales (como las sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa.

Anticoagulantes Orales
Existe un riesgo de hemorragia seria y elevaciones significativas en la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) y tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra en combinación con warfarina. La INR y los tiempos de protrombina deben monitorearse frecuentemente cuando los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente.

Excipientes:
Aplicable a las presentaciones en gránulos para suspensión oral
Los gránulos de claritromicina suspensión oral (suspensión pediátrica) contiene sacarosa. Pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de la glucogalactosa o insuficiencia del complejo sacarasa-isomaltasano deberían tomar este medicamento.

Cuando sea formulado a pacientes diabéticos la sacarosa debe ser tenida en cuenta.

Aplicable a las tabletas de liberación prolongada:
Las tabletas de Claritromicina liberación extendida contienen lactosa. En pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa- isomaltasa no deberían tomar este medicamento.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Todas las Formulaciones

El uso de los siguientes fármacos está estrictamente contraindicado debido al potencial de efectos severos de interacción entre fármacos:

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfinadina:
Se han reportado niveles elevados de cisaprida en pacientes tomando claritromicina en combinación con cisaprida. Esto puede resultar en prolongación del intervalo QT y arritmias

cardiacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes.* Se han observado efectos similares en pacientes tomando claritromicina en combinación con pimozida (véase **CONTRAINDICACIONES**).
Se ha reportado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina, lo que resulta en incremento de los niveles de la terfenadina, lo cual se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardiacas como prolongación del QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes* (véase **CONTRAINDICACIONES**). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de dos a tres veces el nivel del metabolíto ácido de la terfenadina en suero y en prolongación del intervalo QT, lo cual no causó ningún efecto clínicamente detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Alcaloides del Ergot
Los reportes post-comercialización indican que la administración en combinación de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo, e isquemia de las extremidades y de otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y los alcaloides del Ergotestá contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES**).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)
El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por la CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis en los pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En aquellas situaciones en que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de la CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de Otros Productos Medicinales sobre la Claritromicina

Los fármacos que son inductores del CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina causando menos eficacia. Además, puede ser necesario monitorear los niveles de plasma del inductor del CYP3A, lo cual puede incrementarse debido a la inhibición del CYP3A por la claritromicina (véase también la información relevante del producto para el inhibidor del CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina resultó en un incremento en los niveles séricos de

rifabutina, y disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un incremento en el riesgo de uveítis.

Los siguientes fármacos son conocidos o sospechosos de afectar las concentraciones circulantes de claritromicina; puede ser necesario el ajuste de la dosis de claritromicina o considerar otras alternativas de tratamiento.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina
Los inductores fuertes del sistema del metabolismo del citocromo P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y refapentina pueden acelerar el metabolismo de la claritromicina y por tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras aumentan aquellos de 14(R)-hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), un metabolito que también es activo microbiológicamente. Dado que las actividades microbiológicas de la claritromicina y 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico intentado podría estar impedido durante la administración concomitante de la claritromicina e inductores de la enzima.

Etravirina
La exposición a la claritromicina fue reducida por la etravirina; sin embargo, aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina. Dado que la 14-OH-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo del *Mycobacterium avium* (MAC, por sus siglas en inglés), la actividad global contra este patógeno puede verse alterada; en consecuencia, se deberán considerar alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

Fluconazol
La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios y claritromicina 500 mg dos veces al día a 21 voluntarios sanos llevó a incrementos en la concentración mínima media en estado estable de claritromicina (C_{min}) y área bajo la curva (ABC) de 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estable del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se afectaron significativamente por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario hacer ajuste de la dosis de claritromicina.

Ritonavir
Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas produjo una inhibición marcada del metabolismo de la claritromicina. La C_{max} de claritromicina aumentó en 31%, la C_{min} aumentó 182% y el ABC aumentó 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la gran ventana terapéutica para claritromicina, no es necesaria una reducción en la dosificación en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con deterioro de la función renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosificación: Para pacientes con CL_{CR} de 30 a 60 mL/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en 50%. Para pacientes con CL_{CR} <30 mL/min la dosis de

claritromicina se debe reducir en 75%. Las dosis de claritromicina mayores a 1 g/día no se deben administrar en combinación con ritonavir.

Deben considerarse ajustes de dosis similares en pacientes con función renal reducida cuando se usa ritonavir como un potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección a continuación, **Interacciones bidireccionales entre fármacos**).

Efectos de Claritromicina sobre Otros Productos Medicinales

Anti arrítmicos
Existen reportes post-comercialización de torsades de pointes que ocurrieron con el uso concurrente de claritromicina y quinidina o disopiramida. Los electrocardiogramas se deben monitorear para prolongación de QTc durante la coadministración de claritromicina con estos fármacos. Los niveles séricos de estos medicamentos se deben monitorear durante la terapia con claritromicina.

Ha habido reportes pos comercialización de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Agentes hipoglucémicos Orales / Insulina
La inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina puede estar involucrada y podría causar hipoglicemia cuando se utiliza de forma concomitante con ciertos fármacos hipoglucemiantes como la nateglinida y la repaglinida. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Interacciones basadas en CYP3A4
La coadministración de claritromicina, conocido inhibidor de CYP3A y un fármaco principalmente metabolizado por CYP3A se puede asociar con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pudieran incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos del fármaco concomitante. La claritromicina se debe usar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros fármacos conocidos como sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato es extensamente metabolizado por esta enzima. Se pueden considerar ajustes de dosis, y cuando sea posible, se deben monitorear de cerca las concentraciones séricas de fármacos principalmente metabolizados por CYP3A en pacientes que reciben claritromicina concurrentemente.

Los siguientes fármacos o clases de fármacos son conocidos o se sospecha que se metabolizan por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides derivados del ergot, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina, pero esta lista no

es exhaustiva. Los fármacos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Omeprazol
Claritromicina (500 mg cada 8 horas) se administró en combinación con omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de omeprazol se aumentaron (C_{max}, ABC_{0-24}, y $t_{½}$ aumentaron en 30%, 89% y 34%, respectivamente), por la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando el omeprazol se administró solo y 5.7 cuando el omeprazol se administró en combinación con claritromicina.

Sildenafil, tadalafil y vardenafil
Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa se metaboliza, al menos en parte, por CYP3A, y CYP3A puede ser inhibido por la claritromicina administrada concomitantemente. La administración en combinación de claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil produciría probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se debe considerar una reducción de las dosis de sildenafil, tadalafil y vardenafil cuando estos fármacos se administran en combinación con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina
Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un modesto pero estadísticamente significativo aumento ($p \leq 0.05$) de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina.

Tolterodina
La principal ruta del metabolismo de tolterodina es vía la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población desprovista de CYP2D6, la ruta identificada del metabolismo es vía CYP3A. En este subgrupo de la población, la inhibición de CYP3A produce concentraciones séricas significativamente mayores de tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de tolterodina en la presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)
Cuando se coadministra midazolam con claritromicina tabletas (500 mg dos veces al día), el ABC de midazolam se incrementa 2.7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina se debe evitar. Si se coadministra midazolam intravenoso con claritromicina se debe monitorear estrechamente al paciente para permitir un ajuste de la dosis. Las mismas precauciones también se deben aplicar a otras benzodiazepinas que se metabolizan por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), no es probable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Han existido reportes post-comercialización de interacciones entre fármacos y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitoreo del paciente por aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Interacciones de Otros Medicamentos

Aminoglucósidos
Se recomienda precaución en relación con la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. Ver 4.4

Colchicina
La colchicina es un sustrato tanto para CYP3A como para el transportador del eflujo, glicoproteína-p (GP-p). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y el Pgp. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de GP-p y/o CYP3A por claritromicina puede llevar a aumento de la exposición a la colchicina. Los pacientes se deben monitorear por síntomas clínicos de toxicidad a la colchicina. la dosis de colchicina debería ser reducida cuando es co-administrada con claritromicina, en pacientes con función renal y hepática normal. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado. (Véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Digoxina
Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador del eflujo, glicoproteína-p (Pgp). Se conoce que la claritromicina inhibe el GP-p. Cuando la claritromicina y la digoxina se administran juntas, la inhibición del GP-p por claritromicina puede llevar a aumento de la exposición a la digoxina. En la vigilancia post-comercialización se han reportado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina y digoxina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos consistentes con toxicidad a la digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorear cuidadosamente si los pacientes reciben digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina
La administración oral simultánea de claritromicina tabletas y zidovudina en pacientes adultos infectados con VIH puede producir una disminución en las concentraciones en estado estable de zidovudina. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede evitarse principalmente al escalonar las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con VIH que toman claritromicina suspensión con zidovudina o dideoxiinosina. Esta interacción no es probable cuando claritromicina se administra por infusión intravenosa.

Fenitoína y Valproato
Ha habido reportes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores de CYP3A, incluyendo claritromicina con fármacos que no se cree que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomiendan determinaciones del nivel sérico para estos fármacos cuando se administran concomitantemente con claritromicina. Se han reportado niveles séricos elevados.

Interacciones Bidireccionales entre fármacos

Atazanavir
Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A, y existe evidencia de una interacción bidireccional entre fármacos. La coadministración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) dio como resultado un aumento 2 veces mayor en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-OH-claritromicina, con un 28% de aumento en el ABC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica para claritromicina, no es necesaria una reducción de dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con función renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 60 mL/min), la dosis de claritromicina se debe disminuir en 50%. Para pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min, la dosis de claritromicina se debe disminuir en 75% usando una formulación apropiada de claritromicina. No se deben administrar dosis de claritromicina mayores de 1000 mg por día en combinación con inhibidores de la proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio:
Se recomienda precaución con la administración concomitante de la claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados con PYP 3A4 (ej: verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión arterial. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina así como las de los bloqueadores de calcio pueden incrementarse debido a la interacción. Hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica puede ser observada en pacientes tomando de forma concomitante claritromicina y verapamilo.

Itraconazol
Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, dando lugar a una interacción bidireccional entre fármacos. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Se debe monitorear estrechamente a los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente, por signos o síntomas de efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir
Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de CYP3A, y existe evidencia de una interacción bidireccional entre fármacos. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1200 mg tres veces al día) a 12

voluntarios sanos produjo valores en estado estable de ABC y C_{max} de saquinavir que eran 177% y 187% mayores que aquellos observados con saquinavir solo. Los valores del ABC y C_{max} de claritromicina fueron aproximadamente 40% mayores que aquellos observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de dosis cuando los dos fármacos se administran en combinación por un tiempo limitado en las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de estudios de interacción entre fármacos usando la formulación de la cápsula de gelatina blanda no pueden ser representativas de los efectos observados usando la cápsula de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones de estudios de interacción entre fármacos realizada con saquinavir solo no pueden ser representativas de los efectos observados con la terapia con saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra en combinación con ritonavir, se deben considerar los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina (véase **INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS: Ritonavir**).

4.6 FERTILIDAD EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo
No se ha establecido la seguridad de claritromicina para uso durante el embarazo**.** Por lo tanto, no se aconseja el uso durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios contra el riesgo.

Lactancia
No se ha establecido la seguridad del uso de **claritromicina** durante la lactancia en infantes. La claritromicina **se excreta en la leche materna.**

4.7 EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No existen datos sobre el efecto de claritromicina en la habilidad para conducir o usar maquinaria. El potencial para mareos, vértigo, confusión y desorientación, lo cual puede ocurre con la medicación, debe tomarse en consideración antes que los pacientes conduzcan o usen maquinaria.

4.8 EFECTOS INDESEABLES

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con la terapia con claritromicina tanto para adultos como para poblaciones pediátricas son dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas generalmente son leves en intensidad y son consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos.

No hubo diferencia significativa en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con claritromicina LI, gránulos para suspensión oral, IV, LM y LP.

Las reacciones consideradas por lo menos posiblemente relacionadas con claritromicina se muestran por clase de sistema de órgano y frecuencia, usando la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100) y no conocidas

(las reacciones adversas de experiencia post-comercialización; no pueden estimarse de la información disponible). Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente, cuando pudo evaluarse la gravedad.

Reacciones Adversas Reportadas con Claritromicina				
Sistema/Órgano	**Muy frecuente ≥ 1/10**	**Frecuente ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuente ≥1/1,000 a <1/100**	**No Conocido* (no puede estimarse de la información disponible**
Infecciones e infestaciones			Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas.
Sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitemia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafiláctica[1], Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema.
Trastornos del metabolismo y nutricionales			Anorexia, disminución del apetito.	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3].	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinación, sueños anormales, manía.
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida de la consciencia[1], discinesia[1], mareos, somnolencia, temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, Anosmia, parestesia
Trastornos del oído y laberinto			Vértigo, deterioro de la audición, Tinitus	Sordera

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA
(CCDS, por sus siglas en inglés)

CLARITROMICINA

Reacciones Adversas Reportadas con Claritromicina				
Sistema/Órgano	**Muy frecuente ≥ 1/10**	**Frecuente ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuente ≥1/1,000 a <1/100**	**No Conocido* (no puede estimarse de la información disponible**
Trastornos cardiacos			Paro cardiaco[1], fibrilación auricular[1], QT prolongado en el electrocardiograma, extrasístoles[1], palpitaciones	Torsades de pointes, taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación[1]		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1]	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náusea, dolor abdominal	Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, proctalgia[2], estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis[4], hepatitis[4], incremento de la alanina aminotransferasa, incremento del aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamiltransferasa[4]	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis	Dermatitis bulosa[1], prurito, urticaria, erupción maculopapular[3]	Síndrome de Stevens-Johnson, necrolísis epidérmica tóxica, reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), acné.
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo			Espamos musculares[3], Rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2]**, miopatía

Reacciones Adversas Reportadas con Claritromicina				
Sistema/Órgano	**Muy frecuente ≥ 1/10**	**Frecuente ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuente ≥1/1,000 a <1/100**	**No Conocido* (no puede estimarse de la información disponible**
Trastornos renales y urinarios			Incremento de la creatinina en sangre[1], Incremento de la urea en sangre[1]	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Flebitis en el sitio de inyección [1]	Dolor en el sitio de inyección[7], inflamación en el sitio de inyección[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	
Investigaciones			Relación albúmina-globulina anormal[1], incremento de la fosfatasa alcalina en sangre[4], incremento del lactato deshidrogenasa en sangre[4]	Incremento de la relación internacional normalizada, tiempo de protrombina prolongado, color de la orina anormal

* Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco. La exposición de paciente se estima ser mayor a 1 billón de días de tratamiento-paciente para claritromicina.
**En algunos de los reportes de rabdomiólisis, la claritromicina se administró concomitantemente con otras drogas asociadas con rabdomiolisis (como las estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol).
[1] RAMs reportadas únicamente para la formulación en Polvo para Solución para Inyección
[2] RAMs reportadas únicamente para la formulación de Tabletas de Liberación Prolongada
[3] RAMs reportadas únicamente para la formulación de Gránulos para Suspensión Oral
[4] RAMs reportadas únicamente para la formulación de Tabletas de Liberación Inmediata

Ha habido reportes ocasionales de presencia de claritromicina LP tabletas en las heces, muchos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempo de transito gastrointestinal corto. En varios reportes, ha habido presencia de residuos de la tableta en el contexto de diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimentan residuos de la tableta en las heces y no mejora su condición deben cambiarse a una formulación de claritromicina diferente (por ejemplo, suspensión) o a otro antibiótico.

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

Pacientes Inmunocomprometidos
En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina por largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los eventos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de signos subyacentes a la enfermedad por VIH o enfermedad intercurrente.

En pacientes adultos, los eventos adversos reportados con más frecuencia por pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg de claritromicina fueron: náusea, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastornos de la audición, elevaciones de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT). Eventos adicionales de baja frecuencia incluyeron disnea, insomnio y boca seca.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores fuera del nivel seriamente anormal (es decir, el extremo alto o el límite bajo) para el análisis específico. Con base en este criterio, alrededor de 2% a 3% de estos pacientes que recibieron 1000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles elevados de SGOT y SGPT seriamente anormales y glóbulos blancos y recuento de plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes también tenía niveles elevados del BUN.

4.9 SOBREDOSIFICACIÓN

Los reportes indican que la ingesta de grandes cantidades de claritromicina se puede esperar que produzca síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía historial de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y mostró estado mental alterado, conducta paranoide, hipocalemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan la sobredosis deben tratarse con la pronta eliminación del fármaco no absorbido y medidas de apoyo. Así como con otros macrólidos, no se espera que los niveles de claritromicina en suero se vean afectados por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En el caso de sobredosis, debe discontinuarse la claritromicina IV y deben instituirse todas las medidas de soporte apropiadas.

5.PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapeútico: uso antibacterial sistémico, macrólido.

ATC-Code: J01FA09

Todas las Formulaciones

Microbiología

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana ligándose a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y suprimiendo la síntesis proteica.

La claritromicina ha demostrado una excelente actividad *in vitro*, tanto contra las cepas estándar de bacterias como de aislados clínicos. Es altamente potente contra una amplia variedad de organismos aerobios y anaerobios Grampositivo y Gramnegativo. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de claritromicina generalmente son una dilución $\log_2$ más potentes que las CIMs de eritromicina.

Los datos *in vitro* también indican que la claritromicina tiene excelente actividad contra la *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de claritromicina es mayor en pH neutro que en pH ácido. Los datos *in vitro* e *in vivo* muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra especies micobacterianas. Los datos *in vitro* indican que las *Enterobacteriaceae*, especies de pseudomonas y otros bacilos Gramnegativo no fermentadores de lactosa no son susceptibles a claritromicina.

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

Microorganismos Aerobios Grampositivo
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Lysteria monocytogenes

Microorganismos Aerobios Gramnegativo

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Otros microorganismos
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Micobacterias
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC) que consisten en: Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare

La producción de beta-lactamasa no debe tener efecto en la actividad de la claritromicina.

NOTA: La mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y oxacilina son resistentes a la claritromicina.

Helicobacter
Helicobacter pylori

En cultivos realizados previo a la terapia, se aisló *H. pylori* y se determinaron los CIMs de claritromicina pre-tratamiento en 104 pacientes. De estos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con susceptibilidad intermedia y 98 pacientes tenían cepas susceptibles.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, **pero su importancia clínica se desconoce**. La claritromicina exhibe actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y efectividad de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos microorganismos no se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aerobios Grampositivo
Streptococcus agalactiae
Streptococci (Grupo C, F, G)
Streptococci grupo viridans

Microorganismos aerobios Gramnegativo
Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Microorganismo anaerobios Grampositivo
Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Microorganismos anaerobios Gramnegativo

Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas
Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Campylobacter
Campylobacter jejuni

El principal metabolito de claritromicina en el hombre y otros primates es un metabolito microbiológicamente activo, 14-OH-claritromicina. Este metabolito es igual ó 1 a 2 veces menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, excepto para *H. Influenzae* contra el cual es dos veces más activo. El compuesto original y el 14-OH metabolito ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, dependiendo de las cepas bacterianas.

Se encontró que la claritromicina es dos a diez veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección animal. Se mostró, por ejemplo, ser más efectiva que la eritromicina en infección sistémica en ratón, absceso subcutáneo en ratón e infecciones del tracto respiratorio en ratón causadas por *S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes y H. influenzae*. En conejillos de indias con infección por *Legionella*, este efecto fue más pronunciado, una dosis intraperitoneal de 1.6 mg/kg/día de claritromicina fue más efectiva que 50 mg/kg/día de eritromicina.

Pruebas de Susceptibilidad

Los métodos cuantitativos que requieren medición de los diámetros de zona dan los estimados más precisos de susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de claritromicina para la prueba de susceptibilidad (prueba de difusión Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición de esta prueba de disco con los valores de CIM para claritromicina. Las CIMs se determinan por el método de dilución agar o caldo.

Con estos procedimientos, un informe de laboratorio de "susceptible" indica que el organismo infectante probablemente responda a la terapia. Un informe de "resistente" indica que el organismo infectante probablemente no responda a la terapia. Un informe de “Susceptibilidad Intermedia" sugiere que el efecto terapéutico del fármaco puede ser equívoco o que el organismo sería susceptible si se usan dosis más altas (Susceptibilidad intermedia también se refiere a moderadamente susceptible).

Por favor refiérase a la información específica de su país o región, relacionada con los rangos de los puntos de referencia para susceptible, resistente y susceptibilidad intermedia.

5.3 Propiedades Farmacocinéticas

Claritromicina LI
Absorción:
La cinética de la claritromicina administrada oralmente se ha estudiado extensamente en muchas especies animales y humanos adultos. Estos estudios han demostrado que la claritromicina es inmediata y rápidamente absorbida con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 50%. Se encontró una acumulación pequeña o no pronosticada y la disposición metabólica no cambió en ninguna de las especies que siguieron con dosificación múltiple. La ingesta de alimentos justo antes de la dosis aumenta la biodisponibilidad de la claritromicina en una media de 25%. En general, este aumento es menor y debe ser de poca importancia clínica con los regímenes de dosis recomendados. Por tanto, la claritromicina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: biotransformacion y Eliminación:
In vitro

Los estudios *in vitro* mostraron que la unión de la claritromicina a las proteínas en el plasma humano promedió alrededor de 70% en concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg/mL. Una disminución de la unión a 41 % en 45.0 mcg/mL sugirió que los sitios de unión pueden llegar a ser saturados, pero esto ocurrió solamente en concentraciones más allá de los niveles terapéuticos del fármaco.

In vivo

Los resultados de estudios en animales mostraron que los niveles de claritromicina en todos los tejidos, excepto el sistema nervioso central, fueron varias veces más altos que los niveles del fármaco circulante. Las concentraciones más altas fueron usualmente encontradas en el hígado y pulmón donde las proporciones de tejido a plasma (T/P) alcanzaron 10 a 20.

Sujetos normales

Con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática pico en estado estable se alcanzó en dos a tres días y promedió alrededor de 1 mcg/mL para claritromicina y 0.6 mcg/mL para 14-OH-claritromicina, mientras las vidas medias de eliminación del fármaco original y el metabolito fueron tres a cuatro horas y cinco a seis horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la C_{max} en estado estable para claritromicina y su metabolito hidroxilado se alcanzó con la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la C_{max} en estado estable para claritromicina promedió 2.7 y 2.9 mcg/mL; su metabolito hidroxilado promedió 0.88 y 0.83 mcg/mL, respectivamente. Con un nivel de dosis de 500 mg la vida media del fármaco original fue 4.5 a 4.8 horas, mientras que la de 14-OH-claritromicina fue 6.9 a 8.7 horas. En estado estable, los niveles de la 14-OH-claritromicina no aumentaron proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes tanto de la claritromicina como de su metabolito hidroxilado tendieron a ser más largas con dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la

claritromicina, unido con la disminución general en la formación de productos 14-hidroxilados y N-demetilados en dosis más altas, indica que el metabolismo no lineal de la claritromicina llega a ser más pronunciado con dosis altas.

En humanos adultos a quienes se administran dosis orales únicas de 250 mg ó 1200 mg de claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y 46.0% de la dosis más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y 29.1% (esto incluyó un sujeto con sólo una muestra de heces que contenía 14.1%) de estas respectivas dosis.

Pacientes

La claritromicina y su 14-OH-metabolito se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos del cuerpo. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la claritromicina no alcanza niveles significativos en el fluido cerebroespinal después de dosis orales (es decir, sólo 1 a 2% de los niveles séricos en líquido cefalorraquídeo en pacientes con barreras normales sangre-líquido cefalorraquídeo). Las concentraciones en los tejidos son en general varias veces más altas que las concentraciones séricas. Ejemplos de concentraciones de tejido y suero se presentan a continuación.

CONCENTRACIÓN (después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de Tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdala	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

Deterioro Hepático

En un estudio que comparó un grupo de sujetos humanos sanos con un grupo de sujetos con deterioro de la función hepática a quienes se les administró 250 mg de claritromicina dos veces al día, por dos días y una dosis única de 250 mg al tercer día, los niveles plasmáticos en estado estable y la depuración sistémica de claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. En contraste, las concentraciones en estado estable del 14-OH-metabolito fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con deterioro de la función hepática. Esta depuración metabólica disminuida del compuesto original por 14-hidroxilación estuvo parcialmente alterada por un aumento en la depuración renal del fármaco original, provocando niveles en estado estable del fármaco original comparables en sujetos sanos y con deterioro de la función hepática. Estos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosis en sujetos con deterioro de la función hepática moderado o severo con función renal normal.

Deterioro Renal

Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de múltiples dosis orales de 500 mg de claritromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} tanto para claritromicina como para su 14-OH-metabolito fueron más altos y el ABC fue más amplio en sujetos con deterioro de la función renal. La excreción urinaria y Constante de eliminación (K_{elim}) fueron más bajas. El alcance con el cual estos parámetros difirieron se correlacionó con el grado de deterioro de la función renal; mientras más severo el deterioro renal, más significativa la diferencia (véase **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**)

Sujetos de edad avanzada

También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y perfiles farmacocinéticos de múltiples dosis orales de 500 mg de claritromicina en hombres y mujeres de edad avanzada y sanos con aquellos sujetos hombres adultos jóvenes sanos. En el grupo de edad avanzada, los niveles plasmáticos circulantes fueron más altos y la eliminación más lenta que en el grupo más joven tanto para el fármaco original como para el 14-OH-metabolito. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando la depuración renal se correlacionó con la depuración de creatinina. De aquellos resultados se concluyó que ningún efecto en el manejo de claritromicina se relaciona con la función renal ni con la edad en sí.

Infecciones por Mycobacterium avium

Las concentraciones en estado estable de claritromicina y 14-OH-claritromicina observadas después de la administración de dosis de 500 mg de claritromicina cada 12 horas a pacientes adultos con infección por VIH fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, en dosis más altas que se pueden requerir para tratar infecciones por *Mycobacterium avium*, las concentraciones de claritromicina fueron mucho más altas que aquellas observadas en las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con VIH que toman 1000 y 2000 mg/día en dos dosis divididas, los valores en estado estable de C_{max} de claritromicina variaron desde 2 a 4 mcg/mL y 5 a 10 mcg/mL, respectivamente. Las vidas medias de eliminación parecieron ser más largas con estas dosis más altas en comparación con aquellas observadas con dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más altas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis son consistentes con la conocida no linealidad de la farmacocinética de claritromicina.

Administración Concomitante de Omeprazol

Se condujo un estudio farmacocinético con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg una vez al día. Cuando la claritromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada ocho horas, el valor medio en estado estable de la C_{max} fue aproximadamente 3.8 mcg/mL y el valor medio en estado estable de C_{min} fue aproximadamente 1.8 mcg/mL. La media del ABC_{0-8} para

claritromicina fue 22.9 mcg/hr/mL. La T_{max} y la vida media fueron 2.1 horas y 5.3 horas, respectivamente, cuando la claritromicina se dosificó en 500 mg tres veces al día.

En el mismo estudio cuando se administró claritromicina 500 mg tres veces al día con omeprazol 40 mg una vez al día, se observaron aumentos en la vida media y el ABC_{0-24} de omeprazol. Para todos los sujetos combinados, la media del ABC_{0-24} de omeprazol fue 89% mayor y la media armónica para el $T_{½}$ de omeprazol fue 34% mayor cuando el omeprazol se administró con claritromicina que cuando se administró solo. Cuando la claritromicina se administró con omeprazol, el estado estable de la C_{max}, C_{min} y ABC_{0-8} de claritromicina se aumentaron en 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la claritromicina se administró con placebo.

En estado estable, las concentraciones en la mucosa gástrica de claritromicina seis horas después de la dosis fueron aproximadamente 25 veces más altas en el grupo claritromicina/omeprazol comparado con el grupo de claritromicina sola. Seis horas después de la dosis, la media de las concentraciones de claritromicina en el tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces más altas cuando la claritromicina se administró con omeprazol que cuando la claritromicina se administró con placebo.

Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral

Absorción:

Se obtuvieron datos farmacocinéticos iniciales con las formulaciones de claritromicina en tabletas. Estos datos indicaron que el fármaco se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad absoluta de una tableta de claritromicina 50 mg fue de aproximadamente 50%. Tanto el inicio de la absorción como la formación del metabolito antimicrobiano activo, 14-OH-claritromicina, fueron ligeramente demorados por los alimentos, pero el grado de biodisponibilidad no se vio afectado por la administración del fármaco con alimentos.

Distribución, biotransformación y Eliminación

In vitro

Los estudios *in vitro* mostraron que la unión de claritromicina a las proteínas en plasma humano promedió en aproximadamente 70% en concentraciones clínicamente relevantes de 0.45 a 4.5 mcg/mL.

Sujetos Normales

La biodisponibilidad y farmacocinética de Claritromicina Suspensión Pediátrica se investigaron en sujetos adultos y en pacientes pediátricos. Un estudio de dosis única en sujetos adultos encontró que la biodisponibilidad general de la formulación pediátrica es equivalente a o ligeramente mayor que la de la tableta (la dosis con cada una fue de 250 mg). Así como con la tableta, la administración de la formulación pediátrica con alimentos provoca una ligera demora en el inicio de la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad general de la claritromicina. La C_{max}, ABC y $T_{½}$ de la claritromicina comparativa de la formulación pediátrica (sin ayunas) fueron 0.95 mcg/mL, 6.5 mcg hr/mL y 3.7 horas, respectivamente, y de la tableta de 250 mg (en ayunas) fueron 1.10 mcg/mL, 6.3 mcg hr/mL y 3.3 horas, respectivamente.

En un estudio de dosis múltiple en el cual los sujetos adultos fueron administrados con 250 mg de Claritromicina Suspensión Pediátrica cada 12 horas, los niveles sanguíneos en estado estable se alcanzaron casi cerca de la quinta dosis. Los parámetros farmacocinéticos después de la quinta dosis para Claritromicina Suspensión Pediátrica fueron: C_{max} 1.98 mcg/mL, ABC 11.5 mcg hr/mL, T_{max} 2.8 horas y $T_{½}$ 3.2 horas para claritromicina, y 0.67, 5.33, 2.9 y 4.9, respectivamente para 14-OH-claritromicina.

En sujetos humanos sanos en ayunas, las concentraciones séricas pico se alcanzaron en el lapso de dos horas después de la dosificación oral. Con la dosificación dos veces al día de una tableta de 250 mg cada 12 horas, las concentraciones pico de claritromicina en suero en estado estable se alcanzaron en dos a tres días y fueron aproximadamente 1 mcg/mL. Las concentraciones pico en suero correspondientes fueron 2 a 3 mcg/mL con una dosis de 500 mg administradas cada 12 horas.

La vida media de eliminación de claritromicina fue de aproximadamente tres a cuatro horas con una tableta de 250 mg administrada cada 12 horas, pero se incrementó a cinco hasta siete horas con 500 mg administrados cada 12 horas. El metabolito principal, 14-OH-claritromicina, logra una concentración pico en estado estable de aproximadamente 0.6 mcg/mL y tiene una vida media de eliminación de cinco a seis horas después de una dosis de 250 mg cada 12 horas. Con una dosis de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones pico en estado estable de 14-OH-claritromicina son ligeramente más altas (hasta 1 mcg/mL), y su vida media de eliminación es de aproximadamente siete horas. Con cualquiera de las dosis, la concentración en estado estable de este metabolito generalmente se logra en el lapso de dos a tres días.

Aproximadamente 20% de una dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como claritromicina sin cambio. Después de una dosis de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria del fármaco original sin cambio es de aproximadamente 30%. La depuración renal de claritromicina es, sin embargo, relativamente independiente del tamaño de la dosis y se aproxima a la tasa de filtración glomerular normal. El principal metabolito encontrado en la orina es 14-OH-claritromicina el cual cuenta para un 10% a 15% adicional ya sea de la dosis de 250 mg ó 500 mg administrada cada 12 horas.

Pacientes

Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y líquidos corporales. Las concentraciones en los tejidos son en general varias veces más altas que las concentraciones séricas. Ejemplos de concentraciones en tejido y suero se presentan a continuación:

CONCENTRACIÓN (después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de Tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdala	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

En pacientes pediátricos que requieren un tratamiento de antibiótico oral, la claritromicina demostró buena biodisponibilidad con un perfil farmacocinético consistente con resultados previos de sujetos adultos usando la misma formulación en suspensión. Los resultados indicaron una absorción rápida y extensa del fármaco en niños y, excepto por una ligera demora en el inicio de la absorción, parece que los alimentos no afectan significativamente en la biodisponibilidad del fármaco ni en los perfiles farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable obtenidos después de la novena dosis en el día cinco del tratamiento fueron como sigue, para el fármaco original: C_{max} 4.60 mcg/mL, ABC 15.7 mcg/ hr/mL y T_{max} 2.8 horas, los valores correspondientes para el metabolito 14-OH fueron: 1.64 mcg/mL, 6.69 mcg/hr/mL, y 2.7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación se estimó en ser aproximadamente 2.2 horas y 4.3 horas para el compuesto original y el metabolito, respectivamente.

En otro estudio, se obtuvo información en relación con la penetración de la claritromicina en el líquido del oído medio en pacientes con otitis media. Aproximadamente 2.5 horas después de recibir la quinta dosis (la dosis fue 7.5 mg/kg dos veces al día), la concentración promedio de claritromicina en el líquido del oído medio fue de 2.53 mcg/g y del metabolito 14-0H fue de 1.27 mcg/g. Las concentraciones del fármaco original y metabolito 14-OH fueron dos veces mayores que las concentraciones séricas correspondientes.

Deterioro Hepático

Las concentraciones en estado estable de claritromicina en sujetos con deterioro de la función hepática no difirieron de aquellas de los sujetos normales; sin embargo, las concentraciones de 14-OH-claritromicina fueron inferiores en los sujetos con deterioro de la función hepática. La formación reducida de 14-OH-claritromicina al menos se alteró parcialmente por un aumento en la depuración renal de claritromicina en los sujetos con deterioro de la función hepática cuando se comparó con los sujetos sanos.

Deterioro Renal

La farmacocinética de claritromicina también se alteró en los sujetos con deterioro de la función renal, quienes recibieron dosis orales múltiples de 500 mg. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} tanto para claritromicina como para su metabolito 14-OH fueron más altos y el ABC fue más amplio en sujetos con deterioro de la función renal que en los sujetos normales. El alcance con el cual estos parámetros difirieron se correlacionó con el grado de deterioro de la función renal; mientras más severo el deterioro renal, más significativa la diferencia (véase **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**)

Sujetos de edad avanzada

En un estudio comparativo de adultos jóvenes y sanos con sujetos de edad avanzada sanos, administrados con dosis orales múltiples de claritromicina 500 mg, los niveles en plasma circulante fueron más altos y la eliminación fue más lenta en el grupo de edad avanzada en comparación con el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando la depuración renal de claritromicina se correlacionó con la depuración de la creatinina. Se concluyó de estos resultados que cualquier efecto en el manejo de la claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad del sujeto.

Pacientes con Infecciones por Micobacterias:

Las concentraciones en estado estable de claritromicina y 14-OH-claritromicina observadas tras la administración de dosis usuales a pacientes con infecciones por VIH (tabletas para adultos; suspensión granular para niños) fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis mayores que se requieren para tratar las infecciones por micobacterias, las concentraciones de claritromicina pueden ser mucho mayores que aquellas observadas con dosis usuales.

En niños con infecciones por VIH que tomaron 15 a 30 mg/kg/día de claritromicina dividida en dos dosis, los valores en estado estable de la C_{max} oscilaron entre 8 a 20 mcg/mL. Sin embargo, se han observado valores de la C_{max} tan altos como 23 mcg/ml en pacientes pediátricos infectados por VIH, tomando 30 mg/kg/día divididos en dos dosis de Claritromicina Suspensión Pediátrica. Las vidas medias de eliminación parecieron ser más largas con estas dosis más altas en comparación con aquellas observadas con dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más altas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis son consistentes con la conocida no linealidad de la farmacocinética de claritromicina.

Claritromicina IV

Distribución, biotransformación, eliminación

Sujetos Normales

En un estudio clínico de dosis única en voluntarios, se administró claritromicina I.V. a dosis de 75, 125, 250, ó 500 mg en volumen de 100 mL transfundido por 30 minutos, y dosis de 500, 750, o 1,000 mg en volumen de 250 mL transfundido por un período de 60 minutos. La concentración pico promedio (C_{max}) del fármaco original osciló desde 5.16 mcg/mL después de la dosis de 500 mg a 9.40 mcg/mL después de la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos). La concentración pico promedio (C_{max}) del metabolito 14-Hidroxi osciló desde 0.66 mcg/mL después de la dosis de 500 mg a 1.06 mcg/mL después de la dosis de 1000 mg (infusión de 60 minutos).

La vida media plasmática del fármaco madre en la fase terminal media fue dependiente de la dosis y su intervalo fue de 3.8 horas luego de la dosis de 500mg a 4.5 horas luego de la dosis de 1000mg (infusión de 60 minutos). La vida media plasmática promedio estimada para el metabolito 14-Hidroxi mostró algunos incrementos dependientes de la dosis a dosis mayores y su intervalo fue de 7.3 horas luego de la dosis de 500mg a 9.3 horas luego de la dosis de 1000mg (infusión de 60 minutos). El área bajo la curva concentración vs. Tiempo (ABC) mostró un incremento no lineal y dependiente de la dosis para el fármaco madre de 22.29 h•mcg/mL luego de la dosis de 500mg a 53.26 h•mcg/mL luego de la dosis de 1000mg. El área promedio bajo la curva concentración vs. Tiempo (ABC) para el metabolito 14-Hidroxi abarcó de 8.16 h•mcg/mL luego de una dosis de 500mg a 14.76 h•mcg/mL luego de la dosis de 1000mg (infusión de 60 minutos).

En un estudio clínico de dosis múltiple de siete días los sujetos fueron transfundidos con 125 y 250 mg de claritromicina I.V. en volumen final de 100 mL por un período de 30 minutos ó 500 y 750 mg de la formulación en volúmenes finales de 250 mL por un período de 60 minutos; la dosis fue administrada en intervalos de 12 horas.

En este estudio, la concentración pico promedio de claritromicina (C_{max}) en estado estable observada se incrementó desde 5.5 con la dosis de 500 mg a 8.6 mcg/mL con la dosis de 750 mg. La vida media terminal promedio aparente fue de 5.3 horas después de la infusión de la dosis de 500 mg por un período de 60 minutos y 4.8 horas después de una infusión de 60 minutos de 750 mg.

La C_{max} en estado estable promedio observada para el metabolito 14-hidroxi se incrementó de 1.02 mcg/mL con la dosis de 500 mg a 1.37 mcg/mL con la dosis de 750 mg. Las vidas medias de la fase terminal promedio para este metabolito fueron 7.9 y 5.4 horas para los grupos de dosis de 500 y 750 mg, respectivamente. No fue evidente una tendencia relacionada con la dosis.

Con la dosis oral dos veces al día a 250 mg, las concentraciones plasmáticas pico en estado estable se alcanzaron en dos a tres días y promediaron alrededor de 1 mcg/mL para claritromicina y 0.6 mcg/mL para 14-OH-claritromicina, mientras que las vidas medias de eliminación del fármaco original y del metabolito fueron tres a cuatro horas y cinco a seis horas, respectivamente. Con la dosis oral dos veces al día de 500 mg, la C_{max} en estado estable para claritromicina y su metabolito hidroxilado se alcanzó en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la C_{max} en estado

estable de claritromicina promedió 2.7 y 2.9 mcg/mL; su metabolito hidroxilado promedió 0.88 y 0.83 mcg/mL, respectivamente. La vida media del fármaco original a nivel de dosis de 500 mg fue de 4.5 a 4.8 horas, mientras que la de 14-OH-claritromicina fue 6.9 a 8.7 horas. En estado estable, los niveles de la 14-OH-claritromicina no aumentaron proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes tanto de la claritromicina como de su metabolito hidroxilado tendieron a ser más largas con las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina, unido con la disminución general en la formación de productos 14-hidroxilados y N-demetilados en dosis más altas, indica que el metabolismo de claritromicina se aproxima a la saturación a dosis altas.

El mayor metabolito en plasma humano fue de 14-OH-claritromicina, con niveles pico de 0.5 mcg/mL y 1.2 mcg/mL después de dosis orales de 250 mg y 1200 mg, respectivamente. En humanos a quienes se administran dosis orales únicas de 250 mg o 1200 mg de claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y 46.0% de la dosis más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y 29.1% (esto incluyó un sujeto con sólo una muestra de heces que contenía 14.1%) de estas respectivas dosis.

Pacientes
La claritromicina y su 14-OH-metabolito se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Ejemplos de concentraciones de tejido y suero se presentan a continuación.

CONCENTRACIÓN (después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de Tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdala	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

Pacientes con Infecciones por Micobacterias:

Aunque los datos resumidos no están disponibles actualmente para el uso de claritromicina I.V. en infecciones micobacterianas, existen datos farmacocinéticos del uso de claritromicina en tabletas en estas infecciones. Las concentraciones en estado estable de claritromicina y 14-OH-claritromicina observadas tras la administración de dosis usuales de claritromicina a pacientes con infecciones por VIH fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis mayores que se requieren para tratar las infecciones por micobacterias, las concentraciones de claritromicina pueden ser mucho mayores que aquellas observadas con dosis usuales. Las vidas medias de eliminación parecen más prolongadas a estas dosis altas, en comparación con las observadas con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones de claritromicina más altas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis son consistentes con la conocida no linealidad de la farmacocinética de claritromicina.

Claritromicina LP

Absorción

Claritromicina tabletas de liberación prolongada permite la absorción de claritromicina desde el tracto gastrointestinal por 12 a 14 horas después de la administración oral. En relación a una dosis total igual de claritromicina tabletas de liberación inmediata, claritromicina tabletas de liberación prolongada proporciona concentraciones plasmáticas pico en estado estable más bajas y prolongadas pero equivalentes a exposiciones de 24 horas tanto para claritromicina como para 14-OH-claritromicina. Los valores del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC) desde el tiempo cero (pre-dosis) a tres horas después de la dosificación (ABC_{0-3}) fueron más altas para claritromicina tabletas de liberación inmediata administrado dos veces al día que para una dosis diaria total igual de claritromicina tabletas de liberación prolongada, lo que indica que no hubo una absorción rápida con la formulación de claritromicina tabletas de liberación prolongada.

La farmacocinética de la claritromicina tabletas de liberación inmediata administrada oralmente se ha estudiado extensamente en muchas especies animales y humanos adultos. Estos estudios han demostrado que la claritromicina es inmediata y rápidamente absorbida con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 50%. Se encontró una acumulación pequeña o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no cambió en ninguna de las especies que siguieron con dosificación múltiple.

Los estudios de bioequivalencia que compararon las formulaciones de claritromicina tabletas de liberación prolongada y tabletas de liberación inmediata han demostrado biodisponibilidad relativa de aproximadamente 0.96 para claritromicina y 1.0 para 14-OH-claritromicina. Estos resultados respaldan que la administración de claritromicina tabletas de liberación prolongada a una población de pacientes normalmente tratados con claritromicina tabletas de liberación inmediata resultaría en eficacia similar.

Mientras el grado de formación de 14-OH-claritromicina tras la administración de claritromicina tabletas de liberación prolongada (1000 mg una vez al día) no se ve afectada por los alimentos, la administración en ayunas está asociada con aproximadamente 30% menos del ABC de claritromicina en relación con la administración con alimentos. Por lo tanto, claritromicina tabletas de liberación prolongada debe tomarse con alimentos.

La siguiente tabla presenta los datos farmacocinéticos por dosis.

Resumen de los Resultados Farmacocinéticos para Claritromicina y 14-OH-Claritromicina

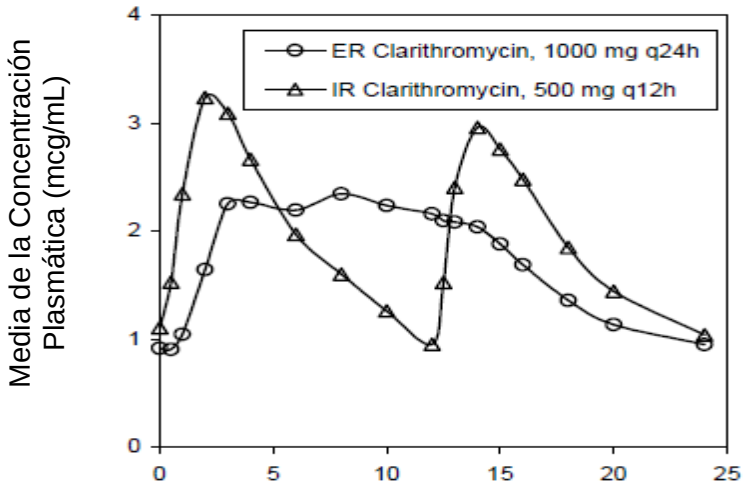
Compuesto	**C_{max} (mcg/mL)**	**T_{max} (h)**	**C_{min} (mcg/mL)**	**ABC_{0-24}**

				(mcg•h/mL)
Claritromicina tabletas de liberación prolongada 1000 mg al día*				
Claritromicina	2.59 ± 0.71	7.8 ± 4.0	0.76 ± 0.37	42.1 ± 13.2
14-OH-Claritromicina	0.79 ± 0.17	8.7 ± 5.2	0.42 ± 0.13	15.1 ± 3.2
Claritromicina tabletas de liberación prolongada 500 mg al día†				
Claritromicina	1.45 ± 0.43	5.6 ± 2.1	0.31 ± 0.23	20.4 ± 8.7
14-OH-Claritromicina	0.58 ± 0.17	6.0 ± 2.3	0.23 ± 0.13	9.5 ± 3.5

Notas: C_{max} = concentración plasmática máxima observada; T_{max} = tiempo de C_{max}; y C_{min} = concentración plasmática mínima observada.
* Resultados del Estudio M97-734
† Resultados del Estudio M98-976

Los valores de la C_{max} menor y el T_{max} posterior para claritromicina, como se ilustra en la Figura 1, respaldan las características de liberación prolongada de la formulación de claritromicina tabletas de liberación prolongada.

Figura 1.
Perfil de la Concentración Plasmática - Tiempo de Claritromicina en Estado Estable



Distribución

La claritromicina y su 14-OH-metabolito se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Un estudio de penetración tisular con claritromicina tabletas de liberación prolongada confirmó que los niveles terapéuticos de claritromicina y su metabolito activo están presentes en los sitios de los tejidos importantes de las infecciones del tracto respiratorio inferior como mínimo por 24 horas después de la dosis de 1000 mg una vez al día.

Claritromicina tabletas de liberación prolongada dosificado en 1000 mg una vez al día alcanzó concentraciones de claritromicina en estado estable más altas en fluido de revestimiento epitelial (4 a 25X) y macrófagos alveolares (150 a 250X) que en concentraciones plasmáticas simultáneas durante todo el período de 24 horas tras la administración del fármaco. Adicionalmente, 14-OH-claritromicina alcanzó concentraciones en estado estable más altas en macrófagos alveolares (40 a 80X) en comparación con las concentraciones plasmáticas.

Las concentraciones de claritromicina para la formulación en tabletas de liberación prolongada, dosificada como 500 mg o 1000 mg al día, resultaron en concentraciones tanto plasmáticas como en tejido pulmonar que excedieron los valores de la CIM de la mayoría de patógenos respiratorios y de la piel y tejidos blandos y estas concentraciones fueron similares a los valores obtenidos con las formulaciones de claritromicina LI.

Los estudios *in vitro* con claritromicina mostraron que la unión de la claritromicina a las proteínas en el plasma humano promedió alrededor de 70% en concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg/mL. Una disminución de la unión a 41 % en 45.0 mcg/mL sugirió que los sitios de unión pueden llegar a ser saturados, pero esto ocurrió solamente en concentraciones más allá de los niveles terapéuticos del fármaco.

Biotransformación

Los datos disponibles hasta la fecha indican que claritromicina se metaboliza principalmente por la familia de la isoforma del citocromo hepático P450 3A (CYP3A).

Eliminación

La claritromicina se elimina por el hígado y el riñón. En humanos adultos a quienes se administran dosis orales únicas de 250 mg ó 1200 mg de claritromicina tabletas de liberación inmediata, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y 46.0% de la dosis más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y 29.1% (esto incluyó un sujeto con sólo una muestra de heces que contenía 14.1%) de estas respectivas dosis.

Deterioro Hepático

En un estudio que comparó un grupo de sujetos humanos sanos con un grupo de sujetos con deterioro de la función hepática a quienes se les administró 250 mg de claritromicina tabletas de

liberación inmediata dos veces al día, por dos días y una dosis única de 250 mg al tercer día, los niveles plasmáticos en estado estable y la depuración sistémica de claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. En contraste, las concentraciones en estado estable del 14-OH-metabolito fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con deterioro de la función hepática. Esta depuración metabólica disminuida del compuesto original por 14-hidroxilación estuvo parcialmente alterada por un aumento en la depuración renal del fármaco original, provocando niveles en estado estable del fármaco original comparables en sujetos sanos y con deterioro de la función hepática. Estos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosis en sujetos con deterioro de la función hepática moderado o severo con función renal normal.

Deterioro Renal

Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de múltiples dosis orales de 500 mg de claritromicina tabletas de liberación inmediata en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} tanto para claritromicina como para su 14-OH-metabolito fueron más altos y el ABC fue más amplio en sujetos con deterioro de la función renal. La excreción urinaria y K_{elim} fueron más bajas. El alcance con el cual estos parámetros difirieron se correlacionó con el grado de deterioro de la función renal; mientras más severo el deterioro renal, más significativa la diferencia (véase **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**)

Sujetos de edad avanzada

También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y perfiles farmacocinéticos de múltiples dosis orales de 500 mg de claritromicina tabletas de liberación inmediata en hombres y mujeres de edad avanzada y sanos con aquellos sujetos hombres adultos jóvenes sanos. En el grupo de edad avanzada, los niveles plasmáticos circulantes fueron más altos y la eliminación más lenta que en el grupo más joven tanto para el fármaco original como para el 14-OH-metabolito. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando la depuración renal se correlacionó con la depuración de creatinina. De aquellos resultados se concluyó que ningún efecto en el manejo de claritromicina se relaciona con la función renal ni con la edad.

5.3 DATOS DE SEGURIDAD PRE CLÍNICA

Claritromicina LI, LP

Toxicidad Aguda, Subcrónica y Crónica

Se realizaron estudios en ratones, ratas, perros y/o monos con claritromicina administrada por vía oral. La duración de la administración varió de una dosis oral única a administración oral repetida diariamente por seis meses consecutivos.

En estudios agudos en ratones y ratas, una rata, pero no ratón, murió después de una

alimentación forzada única de 5 g/kg de peso corporal. La dosis letal media, por lo tanto, fue mayor de 5 g/kg, la dosis de administración más alta aceptable.

No se atribuyeron efectos adversos a claritromicina en primates expuestos a 100 mg/kg/día durante 14 días consecutivos o a 35 mg/kg/día durante un mes. De la misma manera, no se observaron efectos adversos en ratas expuestas a 75 mg/kg/día durante un mes, a 35 mg/kg/día durante tres meses, o a 8 mg/kg/día por seis meses. Los perros fueron más sensibles a la claritromicina, tolerando 50 mg/kg/día durante 14 días, 10 mg/kg/día por uno y tres meses y 4 mg/kg/día por seis meses sin efectos adversos.

Los principales signos clínicos en dosis tóxicas en estos estudios que se describieron anteriormente, incluyeron emesis, debilidad, menos consumo alimenticio y menos aumento de peso, salivación, deshidratación e hiperactividad. Dos de diez monos que recibieron 400 mg/kg/día murieron en el día octavo de tratamiento; se observaron heces amarillas decoloradas en pocas ocasiones aisladas en algunos monos sobrevivientes a quienes se administró una dosis de 400 mg/kg/día durante 28 días.

El primer órgano diana en dosis tóxicas en todas las especies fue el hígado. El desarrollo de hepatoxicidad en todas las especies fue detectable por elevación temprana de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, alanina y aspartato aminotransferasa, gama-glutamil transferasa y/o dehidrogenasa láctica. La discontinuación del fármaco, generalmente produjo un retorno o acercamiento a las concentraciones normales de estos parámetros específicos.

Tejidos adicionales comúnmente menos afectados en los diversos estudios incluyeron el estómago, timo y otros tejidos linfáticos y los riñones. El lagrimeo y la inyección conjuntival después de dosis cercanas a las terapéuticas, ocurrieron únicamente en perros. Con una dosis masiva de 400 mg/kg/día, algunos perros y monos desarrollaron opacidad corneal y/o edema.

Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad

Los estudios sobre fertilidad y reproducción han mostrado que dosis diarias de 150 a 160 mg/kg/día en ratas hembras y machos no causaron efectos adversos en el ciclo estrogénico, fertilidad, parto y número y viabilidad de las crías. Dos estudios de teratogenicidad en ratas Wistar (vía oral, PO) y Sprague-Dawley (PO e IV), un estudio con conejos blancos Nueva Zelanda y un estudio con monos cinomolgus no logró demostrar alguna teratogenicidad de claritromicina. Sólo en un estudio adicional con ratas Sprague-Dawley en dosis similares y esencialmente en condiciones similares ocurrió una incidencia muy baja, estadísticamente insignificante (aproximadamente 6%) de anomalías cardiovasculares. Estas anomalías parecieron deberse a expresión espontánea de cambios genéticos dentro de la colonia. Dos estudios en ratones también revelaron una incidencia variable de paladar hendido (3 a 30%) después de dosis 70 veces el rango superior de la dosis usual diaria clínica humana (500 mg dos veces al día), pero no en 35 veces la dosis máxima diaria clínica humana, sugiriendo toxicidad materna y fetal pero no teratogenicidad.

Se ha demostrado que la claritromicina produce pérdida embriónica en monos cuando se administra en aproximadamente diez veces el rango superior de la dosis humana diaria usual (500 mg dos veces al día), comenzando en el día 20 de gestación. Este efecto se ha atribuido a la toxicidad materna del fármaco en dosis muy altas. Un estudio adicional en monos hembras preñadas con dosis de aproximadamente 2.5 a 5 veces la dosis diaria máxima propuesta no produjo ningún riesgo a la cría.

Un test letal dominante en ratones con dosis de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis clínica máxima diaria humana) fue claramente negativo para cualquier actividad mutagénica y en un estudio de Segmento 1 en ratas tratadas con hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 35 veces la dosis clínica máxima diaria humana) durante 80 días, no se mostró evidencia de deterioro funcional de la fertilidad masculina debido al largo período de exposición a estas dosis muy altas de claritromicina.

Mutagenicidad

Los estudios para evaluar el potencial mutagénico de claritromicina se realizaron usando tanto sistemas de prueba con microsomas de hígado de rata no activados como activados (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico en las concentraciones de fármaco de 25 mcg/placa de Petri o menos. En una concentración de 50 mcg, el fármaco fue tóxico para todas las cepas analizadas.

Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral

Estudios de Toxicidad Oral Aguda y Subcrónica

Los valores de dosis aguda oral (LD_{50}) para una suspensión de claritromicina administrada a ratones de tres días de edad fueron 1290 mg/kg para machos y 1230 mg/kg para hembras. Los valores de la LD_{50} en las ratas de tres días de edad fueron 1330 mg/kg para machos y 1270 mg/kg para hembras. Para comparación, la LD_{50} de la claritromicina administrada oralmente es de aproximadamente 2700 mg/kg para ratones adultos y aproximadamente 3000 mg/kg para ratas adultas. Estos resultados son consistentes con otros antibióticos del grupo de las penicilinas, del grupo de las cefalosporinas y del grupo de los macrólidos en que la LD_{50} es generalmente más baja en animales jóvenes que en adultos.

Tanto en ratones como en ratas, se redujo el peso corporal o su incremento se suprimió en el comportamiento de succión y movimientos espontáneos fueron deprimidos para los primeros días tras la administración del fármaco. La necropsia de los animales que murieron mostró pulmones de color rojizo oscuro en ratones y en aproximadamente 25% de las ratas; también se observó que las ratas tratadas con 2197 mg/kg o más de una suspensión de claritromicina tenían una sustancia de color negro-rojizo en los intestinos, probablemente debido a sangrado. Se consideró que las

muertes de estos animales se debieron a debilidad resultante del comportamiento reducido de succión o por sangrado de los intestinos.

Las ratas antes de la ablactación (cinco días de edad) fueron administradas con una formulación de claritromicina en suspensión durante dos semanas a dosis de 0, 15, 55 y 200 mg/kg/día. Los animales del grupo de 200 mg/kg/día presentaron reducciones del aumento del peso corporal, reducciones de los valores promedios de hemoglobina y hematocrito, y aumento en los pesos promedios relativos del riñón en comparación con los animales del grupo control. También se observó degeneración vacuolar multifocal mínima a leve del epitelio de los conductos biliares intrahepáticos relacionada con el tratamiento y un incremento en la incidencia de lesiones nefríticas en animales de este grupo de tratamiento. La dosis de "efecto no tóxico" para este estudio fue de 55 mg/kg/día.
Se realizó un estudio de toxicidad oral en el cual ratas inmaduras fueron administradas con claritromicina en suspensión por seis semanas a dosis diarias de 0, 15, 50 y 150 mg base/kg/día. No ocurrieron muertes y el único signo clínico observado fue salivación excesiva en algunos de los animales con las dosis más altas, una a dos horas después de la administración durante las últimas tres semanas de tratamiento. Las ratas del grupo de dosis de 150 mg/kg tuvieron pesos corporales promedio más bajos durante las primeras tres semanas, y se observó que presentaron valores promedio reducidos de la albúmina en suero y aumento en el peso promedio relativo del hígado en comparación con los controles.

No se encontraron cambios histopatológicos microscópicos ni cambios mayores relacionados con el tratamiento. Una dosis de 150 mg/kg/día produjo una ligera toxicidad en las ratas tratadas y se consideró que la "dosis sin efecto" es de 50 mg/kg/día.

Perros beagle jóvenes, de tres semanas de edad, fueron tratados diariamente por vía oral, durante cuatro semanas con 0, 30, 100, o 300 mg/kg de claritromicina, seguidos por un período de recuperación de cuatro semanas. No ocurrieron muertes y no se observaron cambios en la condición general de los animales. La necropsia no reveló anormalidades. En el examen histológico, se observó depósito de grasa de hepatocitos centrilobulares e infiltración celular de las áreas portales a través de microscopio de luz, y un incremento en la grasa hepatocelular por microscopio electrónico en el grupo con dosis de 300 mg/kg. Se consideró que la dosis tóxica en los perros beagle jóvenes es mayor que 300 mg/kg y la "dosis sin efecto" de 100 mg/kg.

Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad

Los estudios sobre fertilidad y reproducción han mostrado que dosis diarias de 150 a 160 mg/kg/día en ratas hembras y machos no causaron efectos adversos en el ciclo estrogénico, fertilidad, parto y número y viabilidad de las crías. Dos estudios de teratogenicidad en ratas Wistar (PÓ) y Sprague-Dawley (PO e IV), un estudio con conejos blancos Nueva Zelanda y un estudio con monos cynomolgus no logró demostrar alguna teratogenicidad de claritromicina. Sólo en un estudio adicional con ratas Sprague-Dawley en dosis similares y en condiciones esencialmente similares ocurrió una incidencia muy baja, estadísticamente insignificante (aproximadamente 6%)

de anomalías cardiovasculares. Estas anomalías parecieron deberse a expresión espontánea de cambios genéticos dentro de la colonia. Dos estudios en ratones también revelaron una incidencia variable de paladar hendido (3 a 30%) después de dosis 70 veces el rango superior de la dosis usual diaria clínica humana (500 mg dos veces al día), pero no en 35 veces la dosis máxima diaria clínica humana, sugiriendo toxicidad materna y fetal pero no teratogenicidad.

Se ha mostrado que la claritromicina produce pérdida embriónica en monos cuando se administra en aproximadamente diez veces el rango superior de la dosis humana diaria usual (500 mg dos veces al día), comenzando en el día 20 de gestación. Este efecto se ha atribuido a la toxicidad materna del fármaco en dosis muy altas. Un estudio adicional en monos hembras preñadas con dosis de aproximadamente 2.5 a 5 veces la dosis diaria máxima deseada de 500 mg dos veces al día no produjo ningún riesgo a la cría.

Un test letal dominante en ratones con dosis de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis clínica máxima diaria humana de 500 mg dos veces al día) fue claramente negativo para cualquier actividad mutagénica y en un estudio de Segmento 1 en ratas tratadas con hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 35 veces la dosis clínica máxima diaria humana de 500 mg dos veces al día) durante 80 días, no se mostró evidencia de deterioro funcional de la fertilidad masculina debido al largo período de exposición a estas dosis muy altas de claritromicina.

Mutagenicidad

Los estudios para evaluar el potencial mutagénico de claritromicina se realizaron usando tanto sistemas de prueba con microsomas de hígado de rata no activados como activados (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico en las concentraciones de fármaco de 25 mcg/placa de Petri o menos. En una concentración de 50 mcg, el fármaco fue tóxico para todas las cepas analizadas.

Claritromicina IV

Toxicidad Aguda

Se encontró que la LD_{50} intravenosa de claritromicina I.V. en ratones es de 184 mg/kg y 227 mg/kg en dos estudios separados. Ésta fue varias veces más alta que la LD_{50} en ratas (64 mg base/kg). Estos valores fueron inferiores de aquéllos obtenidos tras la administración a ratones por otras rutas. Los signos de toxicidad en ambas especies fueron reducción de la actividad, ataxia, espasmos musculares, temblores, disnea y convulsiones.

La autopsia y los exámenes histopatológicos de supervivientes del estudio en ratones, de los cuales se obtuvo la LD_{50} de 184 mg/kg no mostraron cambios asociados con la administración de claritromicina I.V. Sin embargo, en los otros estudios en ratones y ratas hubo hallazgos importantes que sugieren edema pulmonar junto con decoloración del rojo oscuro disperso a difuso de los lóbulos pulmonares en algunos animales que murieron rápidamente. Aunque la

administración del fármaco produjo efectos similares tanto en ratones como en ratas, fueron mucho más tóxicos para las ratas que para los ratones. La forma exacta de toxicidad no pudo determinarse. Aunque los signos de toxicidad aguda sugirieron efecto en el sistema nervioso central, las necropsias revelaron cambios pulmonares en algunos de los ratones y algunas de las ratas.

Se evaluaron las toxicidades intravenosas agudas de varios metabolitos en ratones y se presenta un resumen a continuación:

Compuesto	LD_{50} (mg/kg)
Compuesto original	184 y 227
Metabolito M^1 (desmetil)	200
Metabolito M^4 (descladinosil)	256
Metabolito M^5 (isohidroxi)	337

Los signos de toxicidad incluyeron inhibición de movimientos, dificultad respiratoria y convulsiones clónicas. Es obvio que las toxicidades de estos metabolitos son comparables con las de claritromicina tanto en calidad como en grado.

Irritación Venosa

Se evaluaron las soluciones de claritromicina I.V. por potencial para causar irritación venosa en la vena marginal del oído de conejos. Este estudio demostró que la administración de dosis únicas a concentraciones muy altas (7.5 a 30 mg/base/mL) fue levemente irritante.

Toxicidad Subaguda

Los estudios de toxicidad subaguda intravenosa se realizaron durante un mes a niveles de dosis de 15, 50 y 160 mg/kg/día en ratas y 5, 15 y 40 mg base/kg/día en monos. Se encontró que las dosis máximas utilizadas en estudios para determinar los rangos en ratas (rango de 20 a 640 mg/kg/día) y en monos (rango 5 a 80 mg/kg/día) son sistémicamente tóxicas para el hígado, sistema biliar y riñón. Éstos son los mismos que los órganos diana encontrados en estudios en los cuales se administró la claritromicina por la vía oral.

La presencia de irritación venosa severa en los estudios de un mes en la rata y conejo a 160 mg/kg y 40 mg/kg, respectivamente, evitó el uso de dosis muy altas para demostrar claramente la toxicidad del órgano diana. Esto ocurrió a pesar de los esfuerzos para maximizar la dosis al incrementar el volumen de infusión y aminorar la tasa de infusión.

Las dosis sin efecto en ratas y monos determinada por los estudios subagudos de un mes fueron 50 y 15 mg/kg/día, respectivamente, y esto se debió a irritación venosa a dosis muy altas.

Embriotoxicidad en Ratas

Las ratas fueron administradas con 15, 50 y 160 mg base/kg/día de claritromicina I.V. a través de la vena de la cola. Se obtuvieron signos significativos de toxicidad materna a 160 mg/kg/día (menos aumento de peso y menos consumo de alimentos) y 50 mg/kg/día (menos consumo de alimentos). Los efectos locales del agente de prueba incluyeron hinchazón, hematomas, pérdida final y necrótica de una parte de la cola entre los animales con dosis altas. No se observaron efectos en la media de incidencias de sitios de implantes o resorciones. No se observaron anormalidades viscerales o esqueléticas debidas a la administración del fármaco, excepto en la tendencia relacionada con la dosis en la proporción de fetos machos con testículos sin descender. Así, a pesar de la toxicidad materna significativa, manifestada como irritación venosa y reducción en el consumo de alimentos y reducción en el aumento de peso, no hubo ninguna evidencia de embriotoxicidad, embrioletalidad o teratogenicidad a ninguna dosis.

Embriotoxicidad en Conejos

Grupos de conejos apareados fueron administrados con claritromicina I.V. a dosis de 3, 10 y 30 mg base/kg/día. Una madre tratada con 3 mg/kg/día murió en el día 29 de gestación. Se observó irritación venosa en los grupos de control y en todos los de tratamiento. La incidencia y severidad de la irritación se relacionaron directamente con la concentración del fármaco en la formulación. Se obtuvieron signos de toxicidad materna a 30 mg/kg/día (menos aumento de peso y menos consumo de alimentos). La incidencia de aborto en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg/día fue significativamente más alta que la del grupo control, pero se encontró que todos los fetos abortados eran bastante normales. Los niveles de dosis sin efecto para la toxicidad materna y fetal fueron 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente.

Embriotoxicidad en Monos

Se ha mostrado que la claritromicina produce pérdida embriónica en monos cuando se administra en aproximadamente diez veces el rango superior de la dosis humana diaria usual (500 mg dos veces al día), comenzando en el día 20 de gestación. Este efecto se ha atribuido a la toxicidad materna del fármaco en dosis muy altas. Un estudio adicional en monos hembras preñadas con dosis de aproximadamente 2.5 a 5 veces la dosis diaria máxima deseada de 500 mg dos veces al día no produjo ningún riesgo a la cría.

Mutagenicidad

Los estudios para evaluar el potencial mutagénico de claritromicina se realizaron usando tanto sistemas de prueba con microsomas de hígado de rata no activados como activados (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico en las concentraciones de fármaco de 25 mcg/placa de Petri o menos. En una concentración de 50 mcg, el fármaco fue tóxico para todas las cepas analizadas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Claritromicina de liberación inmediata

El *Helicobacter pylori* se asocia fuertemente con la enfermedad de úlcera péptica. Noventa (90) a 100% de los pacientes con úlceras duodenales está infectado con este patógeno. La erradicación del *H. pylori* se ha demostrado que reduce la tasa de recurrencia de úlcera duodenal; por consiguiente, reduce la necesidad de mantenimiento de la terapia antisecretora.

Triple Terapia en Ulcera Duodenal

En un estudio doble ciego bien controlado, pacientes con úlcera duodenal infectados con *H. pylori* recibieron terapia triple con 500 mg de claritromicina dos veces al día, amoxicilina 1000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg al día, durante diez días o terapia doble con 500 mg de claritromicina tres veces al día y omeprazol 40 mg al día durante 14 días. El *H. pylori* fue erradicado en 90% de los pacientes que recibieron claritromicina en terapia triple y en 60% de los pacientes que recibieron terapia doble.

En un estudio independiente en pacientes infectados con *H. pylori* que recibieron terapia de erradicación con claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con amoxicilina 1000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg al día (Grupo A) u omeprazol 20 mg dos veces al día (Grupo B) por siete días. En aquellos pacientes no tratados previamente con terapia anti-*H. pylori*, el *H. pylori* fue erradicado en 88% de los pacientes en el Grupo A y 86% de los pacientes en el grupo B.

En un estudio abierto en pacientes infectados con *H. pylori* con úlcera duodenal o dispepsia no ulcerosa (NUD, por sus siglas en inglés) recibieron terapia de erradicación con claritromicina 500 mg dos veces al día, lansoprazol 30 mg dos veces al día, más amoxicilina 1000 mg dos veces al día, durante diez días. En un análisis de todos los pacientes tratados, el *H. pylori* fue erradicado en 91 % de los pacientes.

Terapia Doble en Ulcera Duodenal

En estudios doble ciego, bien controlados, los pacientes con úlcera duodenal infectados con *H. pylori* recibieron terapia de erradicación con claritromicina 500 mg tres veces al día y omeprazol 40 mg diariamente, durante 14 días, seguido por omeprazol 40 mg (estudio A) u omeprazol 20 mg (estudios B, C y D) diariamente por un período adicional de 14 días; los pacientes en cada grupo control recibieron omeprazol solo por 28 días. En el estudio A, el *H. pylori* se erradicó por sobre el 80% de los pacientes que recibieron claritromicina y omeprazol y en sólo 1 % de los pacientes que recibieron omeprazol solo. En los estudios B, C y D, la tasa de erradicación combinada fue sobre el 70% de los pacientes que recibieron claritromicina y omeprazol y menos del 1% en pacientes que recibieron omeprazol solo. En cada estudio, la tasa de recurrencia de úlcera a los seis meses fue estadísticamente más baja en pacientes tratados con claritromicina y omeprazol en comparación con pacientes que recibieron omeprazol solo.

En un estudio ciego para el investigador, los pacientes infectados con *H. pylori* recibieron terapia de erradicación con claritromicina 500 mg tres veces al día, en combinación con lansoprazol 60 mg/día en dosis única o dividida, durante 14 días. La tasa de erradicación combinada fue sobre 60%.

Claritromicina Gránulos para Suspensión Oral

Experiencia Clínica en Pacientes con Infecciones No Micobacterianas

Se demostró en estudios clínicos que la claritromicina a una dosis de 7.5 mg/kg dos veces al día es segura y efectiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones que requieren de un tratamiento con antibiótico oral.

Se ha evaluado en más de 1200 niños, con edades de seis meses a 12 años, con otitis media, faringitis, infecciones cutáneas e infecciones del tracto respiratorio inferior.

En estos estudios, la claritromicina a una dosis de 7.5 mg/kg dos veces al día mostró eficacia clínica y bacteriológica comparable a los agentes de referencia que incluyeron penicilina V, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, eritromicina etilsuccinato, cefaclor y cefadroxil.

Experiencia Clínica en Pacientes con Infecciones Micobacterianas

Un estudio preliminar en pacientes pediátricos (algunos eran VIH positivo) con infecciones micobacterianas demostró que la claritromicina fue un tratamiento seguro y efectivo cuando se administró sola y en combinación con zidovudina o dideoxiinosina. Claritromicina Suspensión Pediátrica fue administrada como 7.5, 15 o 30 mg/kg/día en dos dosis divididas.

Se observaron algunos efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando claritromicina fue administrada con compuestos antirretrovirales; sin embargo, estos cambios fueron menores y sin probabilidad de tener importancia clínica. La claritromicina a dosis de hasta 30 mg/kg/día fue bien tolerada.

Claritromicina fue efectiva en el tratamiento de la infección diseminada por el complejo *M. avium* en pacientes pediátricos con infección por VIH-SIDA, demostrando en algunos pacientes eficacia continua después de más de un año de terapia.

Claritromicina tabletas de liberación prolongada

Se evaluó la seguridad y eficacia de claritromicina tabletas de liberación prolongada en siete estudios clínicos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (2 estudios), exacerbación aguda de bronquitis crónica (3 estudios), faringitis/amigdalitis estreptocócica (1 estudio) y sinusitis

maxilar (1 estudio). En la Tabla a continuación se presenta un resumen de los estudios clínicos. Estos estudios clínicos confirman que claritromicina tabletas de liberación prolongada tiene respuestas clínicas y bacteriológicas similares como las de terapias establecidas para indicaciones del tracto respiratorio.

Resumen de Estudios Clínicos con Claritromicina LP

Número del Estudio	Ubicación(es)	Dosis de Claritromicina Tabletas de liberación prolongada	n	Dosis Comparativa	n
M99-077	Estados Unidos, Canadá	1000 mg qd, 7 días	128	Levofloxacina - 500 mg qd. 7 días	124
M98-927	Estados Unidos	1000 mg qd, 7 días	85	Trovafloxacina - 200 mg qd, 7 días	66
Exacerbación aguda de bronquitis crónica					
W00-349 M97-756	Europa, América del Sur, África del Sur	500 mg qd, 5 días	307	Claritromicina tabletas de liberación inmediata - 250 mg bid, 5 días	307
M99-066	Estados Unidos, Canadá	1000 mg qd, 7 días	261	Claritromicina tabletas de liberación inmediata - 500 mg bid, 7 días	259
	Estados Unidos	1000 mg qd, 7 días	137	Augmentin - 875 mg bid, 10 días	133
Faringitis estreptocócica					
W00-348	Europa, Uruguay, África del Sur	500 mg qd, 5 días	192	Penicilina V - 500 mg tid, 10 días	168

Resumen de Estudios Clínicos con Claritromicina tabletas de liberación prolongada

Número del Estudio	Ubicación(es)	Dosis de Claritromicina tabletas de liberación	n	Dosis Comparativa	n

		prolongada			
Sinusitis maxilar aguda					
M97-667	Estados Unidos, Canadá	1000 mg qd, 14 días	121	Claritromicina tabletas de liberación inmediata - 500 mg bid, 14 días	121

n = número de pacientes clínicamente evaluables

Los resultados clínicos, en combinación con los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, respaldan la extrapolación de la eficacia clínica de claritromicina a otras infecciones incluyendo:

- Infecciones de la piel y tejidos blandos
- Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas
- Profilaxis de la enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC, por sus siglas en inglés)
- Infecciones odontogénicas

6. PARTICULARIDADES FARMACEÚTICAS
6.1 Listado de excipientes

Claritromicina 500 mg, tabletas de liberación inmediata (LI)
Núcleo de la tableta comprimido
croscarmelosa sódica
celulosa microcristalina
dióxido de silicio
Povidona
ácido esteárico
estearato de magnesio
talco

Recubrimiento de la tableta , color y barniz brillante
Hipromelosa
monooleato de sorbitán
propileno glicol
El dióxido de titanio
vanilina
El amarillo de quinoleína (E104 laca de aluminio)
El ácido sórbico

Claritromicina 125 mg / 5 ml Granulado para suspensión oral (suspensión pediátrica)
Claritromicina 250 mg / 5 ml Granulado para suspensión oral (suspensión pediátrica)

Componentes del Gránulo y revestimiento

Carbómeros Carbopol Povidona
Hipromelosa
aceite de ricino
otros ingredientes
sacarosa
goma xantana
dióxido de silicio
sorbato de potasio
ácido cítrico
Maltodextrina
l dióxido de titanio
Sabor fruta Punch

Claritromicina 500 mg polvo para solución para inyección intravenosa (IV)
ácido lactobiónico
hidróxido de sodio

Claritromicina 500 mg, tabletas de liberación prolongada (LP)
núcleo del comprimido
Hipromelosa
lactosa monohidrato
estearato de magnesio
talco
Solución de recubrimiento
propilen glicol
Hipromelosa
monooleato de sorbitán
dióxido de titanio
vainillina
amarillo de quinoleína (E104 laca de aluminio)

6.2 Incompatibilidades

Polvo liofilizado para reconstituir a solución para inyección intravenosa (IV)

Use sólo agua esteril para la preparación de la solución inicial, otros diluyentes pueden causar precipitaciones durante la reconstitución. No usar diluyentes que contengan preservativos o sales inorgánicas. Ningún fármaco o agente químico debe ser añadido a una mezcla de claritromicina IV a menos que su efecto sobre la estabilidad química y física de la solución haya sido determinado previamente.

6.3 Vida útil.

Clarithromycin 500 mg, Tabletas de liberación inmediata (LI): 3 Años
Clarithromycin 125 mg/5 ml, Granulos para Suspension oral (Suspension pediátrica) : 3 años
Clarithromycin 250 mg/5 ml, Granules para Suspension oral (Suspension pediátrica): 2 años
Clarithromycin 500 mg, Polvo para reconstituir a solución para inyección intravenosa (IV): 3 años
Clarithromycin 500 mg, Tabletas de liberación prolongada(LP): 2 Años

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Todas las formulaciones tienen aprobado el almacenamiento a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque original.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE.

- **Claritromicina 500 mg, Tabletas de liberación inmediata (LI):**

  Caja por 10 tabletas en blister pvc/pvdc – aluminio

- **Claritromicina 125 mg/5 ml, granulos para suspension oral (suspension pediátrica) :**

  Frasco de polietileno de alta densidad x 34.5g de granulado para llevar a 50ml+vaso dosificador en polipropileno+jeringa en polipropileno

- **Claritromicina 250 mg/5 ml, granules para suspension oral (suspension pediátrica):**

  Frasco de polietileno de alta densidad con x 34. 5 gramos para llevar a x 50 ml

  Frasco de polietileno de alta densidad con x 69 gramos para llevar a x 100 ml

- **Claritromicina 500 mg, polvo para reconstituir a solución para inyección intravenosa (IV):**

  Vial de vidrio tipo x 500mg de claritromicina (polv liof para reconstituir a 10 ml. Mas ampolla de agua esteril para inyeccion por 10 ml

- **Claritromicina 500 mg, tabletas de liberación prolongada(lp):**

  Caja por 10 tabletas en blister pvc/pe/aclar/aluminio

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE MANEJO:

Suspensión Pediátrica.

Preparación para Uso

Debe agregarse una cantidad apropiada de agua incluida en las instrucciones de preparación a los gránulos en el frasco y agitarse cuidadosamente para obtener una suspensión reconstituida. Evitar la agitación vigorosa y prolongada. Agitar cuidadosamente previo a cada uso posterior para asegurar la resuspensión. La concentración de claritromicina en la suspensión reconstituida es de 125 mg ó 250 mg por 5 mL.

Administración

Varios dispositivos pueden ser usados para dosificar y administrar la suspensión pediátrica de claritromicina.

Conservación
La suspensión reconstituida puede utilizarse hasta por 3 semanas cuando se conserva a temperatura no mayor a a 30°C. No refrigerar.

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable intravenosa
Preparación para Uso

La solución final para infusión se prepara de la siguiente manera:

1. Prepare la solución inicial de claritromicina I.V. agregando al vial de 500 mg 10 mL de Agua Estéril para Inyectables. Use únicamente Agua Estéril para Inyectables, ya que otros diluyentes pueden causar precipitación durante la reconstitución. No utilice diluyentes que

contengan preservantes o sales inorgánicas. Nota: Cuando el producto está reconstituido según se indica arriba, la solución resultante contiene un preservante antimicrobiano efectivo; cada mL contiene 50 mg de claritromicina I.V.

2. Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 5°C y por 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso antes de ser utilizada son responsabilidad del usuario y normalmente no debiera ser más de 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones controladas y asépticas validadas.
3. El producto reconstituido (500 mg en 10 mL de Agua para Inyectables) debe agregarse a un mínimo de 250 mL de uno de los siguientes diluyentes antes de la administración: dextrosa al 5% en Solución Lactato de Ringer, dextrosa al 5%, Lactato de Ringer, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0.3%, Normosol-M en dextrosa al 5%, Normosol-R en dextrosa al 5%, dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0.45%, y cloruro de sodio al 0.9%.
4. Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 5°C y por 6 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido final debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso antes de ser utilizada son responsabilidad del usuario y normalmente no sería más de 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones controladas y asépticas validadas.

No se debe agregar ningún fármaco o agente químico al preparado líquido de claritromicina I.V. a menos que se haya determinado primero su efecto en la estabilidad química y física de la solución.