Lista Nº G656

KLARICID® IV

CLARITROMICINA

Inyectable IV - Expendio bajo receta archivada - Industria Francesa

COMPOSICION

Cada frasco-ampolla contiene: Claritromicina 500 mg; Excipientes: Acido Lactobiónico, 252,70 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH 4,8 a 6,0. Polvo liofilizado para reconstituir en solución I.V. El frasco-ampolla es de 15 ml y la reconstitución se realiza con 10 ml de agua para inyección, lográndose así una solución conteniendo 50 mg/ml. Este reconstituido intermedio deberá ser diluido posteriormente tal como se indica bajo "Posología – Forma de Administración".

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES

Claritromicina IV está indicada siempre que se requiere terapéutica parenteral para el tratamiento de microorganismos sensibles en las siguientes condiciones:

- Infecciones respiratorias altas.
- Infecciones respiratorias bajas.
- Infecciones de piel y tejidos blandos.
- Infecciones diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, o Mycobacterium kansasii.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibiótico macrólido semisintético derivado de la Eritromicina - Código ATC: J01F A09

Propiedades Farmacodinámicas

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos, así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo Mycobacterium avium (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente de una dilución de un $\log_2$ más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae y Helicobacter (Campylobacter) pylori. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra especies de micobacterias. Los datos in vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de pseudomonas y otros bacilos Gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina**.** La producción de ß-lactamasa no afecta la actividad de la Claritromicina. La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la meticilina y a la oxacilina son resistentes a la Claritromicina. El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro como en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

- Staphylococcus aureus
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Listeria monocytogenes

Aerobios Gram-negativos

- 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
- Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:
- Mycobacterium avium
- Mycoabacterium intracellulare

La producción de Beta- lactamasa no tendría ningún efecto sobre la actividad de la Claritromicina.

NOTA: La mayoría de las cepas de Staphylococcus meticilino y oxacilino-resistentes, son resistentes a la Claritromicina.

Helicobacter

Helicobacter pylori: En cultivos realizados antes del tratamiento, se aisló H pylori, y se determinaron las CIMs pre-tratamiento en 104 pacientes. De éstos, 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 significado clínico es desconocido. La Claritromicina exhibe in vitro concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y eficacia de Claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos

- Streptococcus agaliactiae
- Streptocci (grupo C, F, G)
- Estreptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram- positivos

- Clostridium perfringens
- Peptococus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

- Borrelia burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter

- Campylobacter jejuni

Un metabolito hallado en el hombre, el 14-hidroxiclaritromicina, posee una significativa actividad bactericida. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para H. influenzae contra el cual es dos veces más activo. El componente madre y el metabolito 14-OH-Claritromicina ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre H. influenzae in vitro e in vivo, según las cepas bacterianas. Sin embargo, para aislados del Complejo Mycobacterium Avium (CMA) el metabolito 14-OH fue 4 a 7 veces menos activo que la Claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún no se conoce.

Pruebas de Susceptibilidad: Los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de Claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para Claritromicina. Las CIM se determinan por el método de dilución en caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de Haemophilus influenzae acorde con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico es el Medio de Test para Haemophilus (MTH). Con estos procedimientos un informe del laboratorio de "sensible" indica que es probable que el organismo infeccioso responda a la terapéutica. Un informe de "resistente" indica que probablemente no responda al tratamiento. El informe de "intermedio" sugiere que el efecto terapéutico de la droga puede ser equívoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o la CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra micobacterias: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie M. avium de M. intracellulare, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina en especies micobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7.4. A pH 7.4, los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sidóticos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de $\leq$4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM $\leq$0,5 mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg /ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg /ml.

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

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de la Claritromicina administrada por vía oral ha sido ampliamente estudiada en distintas especies animales y en humanos adultos. Dichos estudios han demostrado que la Claritromicina es fácil y rápidamente absorbida, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 50%. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en ninguna de las especies después de dosis múltiples.

In vitro: a concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg /ml en el plasma humano, la unión de la Claritromicina a las proteínas promedió alrededor de un 70%.

Distribución, Biotransformación y Eliminación

Sujetos normales: en un estudio clínico de dosis única en voluntarios, se administró Klaricid IV a dosis de 75, 125, 250 o 500 mg en 100 ml. de volumen perfundidas durante 30 minutos y a dosis de 500 y 750 mg o 1 g en 250 ml. de volumen perfundidas durante 60 minutos. La concentración máxima media (C_{max}) de la droga madre osciló entre 1,23 mcg /ml con dosis de 75 mg (infusión de 30 minutos) y 9,40 mcg /ml con dosis de 1 g (infusión de 60 minutos). La C_{max} del 14-hidroximetabolito osciló entre 0,21 mcg /ml después de 125 mg (infusión de 30 minutos) y 1,06 mcg /ml después de 1 g (infusión de 60 minutos); no se detectaron niveles de este metabolito después de una dosis de 75 mg. La vida media plasmática terminal de la droga madre fue dosis-dependiente y osciló entre 2,1 horas de 75 mg (infusión de 30 minutos) y 4,5 horas después de 1 g (infusión de 60 minutos). La vida media plasmática promedio estimada para el metabolito hidroxilado mostró algunos aumentos dosis-dependiente a dosis más altas y osciló entre 5.3 horas con dosis de 250 mg (infusión de 30 minutos) y 9.3 horas con 1 g (infusión de 60 minutos). Después de una infusión de 125 mg durante 30 minutos, la vida media plasmática promedio estimada para el 14-hidroximetabolito fue de 7.2 horas. El área bajo la curva media de concentración vs. tiempo (AUC) de la droga madre mostró un aumento no lineal dosis-dependiente de 2.29 h**.** mcg /ml con dosis de 75 mg y de 53.26 h**.** mcg /ml con dosis de 1 g. El AUC medio del 14-hidroximetabolito osciló entre 2.10 h**.** mcg /ml con dosis de 125 mg (infusión de 30 minutos) y 14.76 h· mcg /ml con dosis de 1 g (infusión de 60 minutos).

En un estudio clínico de dosis múltiple de 7 días de duración, se perfundió 125 mg y 250 mg de Klaricid IV en 100 ml. de volumen final durante 30 minutos o 500 mg y 750 mg de la formulación en 250 ml. de volumen final durante 60 minutos, con intervalos dosificatorios de 12 horas. Se observó que la C_{max} media a estado constante de Claritromicina aumentó de 2,1 mcg /ml con la dosis de 125 mg a 3.2, 5.5 y 8.6 mcg /ml con la dosis de 250, 500 y 750 mg, respectivamente. La vida media terminal aparente promedio aumentó gradualmente de 2.8 horas con la infusión de 125 mg durante 30 minutos a 6.3 horas con la infusión de 500 mg durante 60 minutos. Con la infusión de 750 mg durante 60 minutos, la vida media terminal aparente promedio fue de 4.8 horas. La C_{max} media a estado constante del 14-hidroximetabolito aumentó de 0,33 mcg /ml con las dosis de 125 mg a 0.55, 1,02 y 1,37 mcg /ml con las dosis de 250, 500 y 750 mg, respectivamente. La vida media terminal promedio de este metabolito fue de 4.8, 5.4, 7.9 y 5.4 horas con dosis de 125, 250, 500 y 750 mg, respectivamente. No se observó ninguna tendencia dosis-dependiente.

En sujetos sanos en ayunas, la concentración sérica máxima se alcanzó dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis orales de 250 mg dos veces por día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 a 3 días y promedió alrededor de 1 mcg/ml para la Claritromicina y 0,6 mcg/ml para el 14-hidroxiclaritromicina, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la Cmax de estado constante para la Claritromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzada en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la Cmax de estado constante para Claritromicina promedió 2.7-2.9 mcg /ml; y su metabolito hidroxilado promedió 0.88-0.83 mcg /ml, respectivamente. La vida media de la droga madre a un nivel de dosificación de 500 mg fue de 4.5 a 4.8 horas, mientras que la del 14-hidroxiclaritromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14-hidroxiclaritromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y N-desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la Claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas.

El principal metabolito en el plasma humano fue el 14-hidroxi (R) epímero de Claritromicina, con niveles máximos de 0,5 mcg /ml y 1,2 mcg /ml después de dosis orales de 250 mg y 1,2 g respectivamente. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 ó 1200 mg de Claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y el 29.1% (esto incluyó un sujeto con solamente una muestra de materia fecal conteniendo 14.1%) de dichas dosis, respectivamente.

Pacientes: La Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

CONCENTRACION - (Después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de tejido	Tejido (mcg /g)	Suero (mcg /ml)
Amígdalas	1,6	0,8
Pulmón	8,8	1,7

Pacientes con infecciones micobacterianas: A pesar de que aún no se dispone de datos resumidos del empleo de Klaricid IV en infecciones micobacterianas, existen datos farmacocinéticos respecto de la Claritromicina en comprimidos para el tratamiento de estas infecciones. Las concentraciones a estado constante de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina después de la administración de dosis usuales de Claritromicina a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones por *M. avium*, las concentraciones de Claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con HIV que recibieron 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la C_{max} de Claritromicina a estado constante oscilaron de 5 a 10 mcg /ml. Se observaron valores de Cmax de hasta 27 mcg /ml en pacientes infectados con HIV que recibieron 4 g/día en dos dosis divididas. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

TOXICOLOGIA

Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de Claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg, la droga fue tóxica para todas las especies analizadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de Klaricid IV en adultos de 18 años o mayores es de 1 g diario, dividida en dos dosis iguales, cada una perfundida después de su dilución con un diluyente endovenoso adecuado, durante un período de 60 minutos. Klaricid IV no debe ser administrado en bolo o por vía intramuscular.

Pacientes pediátricos: Los datos disponibles son insuficientes como para recomendar un régimen posológico de la formulación de Claritromicina IV en pacientes menores de 12 años de edad.

Adolescentes (12-18 años): Dosis como para adultos.

Ancianos: Dosis como para adultos.

Insuficiencia renal: Los pacientes que tengan un clearance de creatinina menor a 30 ml/min deberán recibir la mitad de la dosis normal recomendada.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: Aunque aún no se dispone de datos sobre el uso de Klaricid IV en pacientes inmunocomprometidos, sí los hay con Klaricid comprimidos en pacientes infectados con HIV. En infecciones diseminadas (M. avium, M. intracellulare), el tratamiento recomendado en adultos es de 1 g/día dividido en dos dosis. La terapéutica endovenosa puede limitarse a 2-5 días en pacientes críticos y deberá cambiarse a la vía oral tan pronto sea posible, según criterio médico.

Compromiso Renal:

En pacientes con compromiso renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto, reducir la dosis de Klaricid IV a la mitad de la dosis normal recomendada.

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

1. Preparar la solución inicial de Klaricid IV agregando 10 ml de agua estéril para inyección al frasco-ampolla de 500 mg. Emplear únicamente agua estéril para inyección, ya que otros diluyentes pueden producir precipitación durante la reconstitución. No utilizar diluyentes que contengan conservadores o sales inorgánicas.

Nota: Cuando el producto se reconstituye en la forma descripta, la solución resultante contiene un efectivo preservativo antibacteriano; cada ml contiene 50 mg de Claritromicina. Se ha demostrado que la estabilidad física y química en uso se mantiene por 48 horas a 5°C y por 24 horas a 25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, la condición y el tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario y no debería ser mayor que 24 horas a temperatura entre 2 y 8° C, al menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

2. El producto reconstituido (500 mg en 10 ml de agua para inyección) deberá ser agregado a un mínimo de 250 ml de uno de los siguientes diluyentes antes de su administración: Dextrosa al 5% en Ringer lactato, Dextrosa al 5%, Ringer lactato, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0,3%, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0.45% y Cloruro de Sodio al 0.9%. Se ha demostrado que la estabilidad física y química en uso se mantiene por 48 horas a 5°C y por 6 horas a 25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido final debe ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, la condición y el tiempo de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no debería ser mayor que 24 horas a temperatura entre 2 y 8° C, al menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No se deberá agregar ningún agente farmacológico ni químico a la mezcla IV de Claritromicina sin antes haber determinado su efecto sobre la estabilidad química y física de la solución. Para un solo uso únicamente.

CONTRAINDICACIONES

Klaricid IV está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

Astemizol, Cisapride, Terfenadina y Pimozina

También está contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Cisapride, Pimozida, Terfenadina debido a que puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Interacciones Medicamentosas).

La administración concomitante de Claritromicina y alcaloides ergotamínicos (por ejemplo Ergotamina o Dihidroergotamina) está contraindicada ya que puede producir ergotismo (ver Interacciones Medicamentosas).

La claritromicina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración concomitante de Claritromicina y Midazolam vía oral está contraindicada (ver Interacciones Medicamentosas)

La Claritromicina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia ventricular, incluyendo torsades de pointes (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes con hipokalemia (debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes que padecen falla hepática severa combinada con falla renal.

La Claritromicina (y otros potentes inhibidores del CYP3A4) no deben ser utilizadas concomitantemente con la Colchicina.

La administración concomitante de Ticagrelor o Ranolazina está contraindicada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

EL MÉDICO NO DEBERÁ PRESCRIBIR CLARITROMICINA A MUJERES EMBARAZADAS, SIN CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE LOS BENEFICIOS CONTRA EL RIESGO, PARTICULARMENTE DURANTE LOS PRIMEROS TRES MESES DEL EMBARAZO.

La utilización a largo plazo puede, como sucede con otros antibióticos, provocar la colonización por un número aumentado de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurriera una superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada.

El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por H. pylori, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la Claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes. Suspender la Claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

La colitis seudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al Clostridium Difficile (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

La Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.

Colchicina: Hubo informes Post-Marketing de toxicidad con el uso concomitante de Claritromicina y Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal aguda. Hubo casos fatales en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas, Colchicina).

La administración concomitante de Colchicina y Claritromicina está contraindicada (Ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina).

Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la Claritromicina y otras drogas macrólidas, así como con Lincomicina y Clindamicina.

Se recomienda precaución al administrar en forma concomitante Claritromicina y triazolobenzodiazepinas, tales como Triazolam y Midazolam intravenoso (ver Interacciones Medicamentosas).

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. El monitoreo de la función vestibular y auditiva deberá llevarse a cabo durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, Claritromicina debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca severa, hipomagnesemia, bradicardia (<50 latidos por minuto), ó cuando sea coadministrada con otros productos medicinales asociados a la prolongación del intervalo QT. (Ver Interacciones Medicamentosas). La Claritromicina no debe ser usada en pacientes con prolongación del intervalo QT de origen congénito o adquirido ó historia de arritmia ventricular (Ver Contraindicaciones).

Neumonía: En vista de la resistencia emergente del Streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se indique Claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía intrahospitalaria, la Claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la Clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum, acné vulgar y erisipela, y en situaciones donde no se puede administrar el tratamiento con penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica; **y** exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con Claritromicina e iniciar el tratamiento adecuado con urgencia.

La Claritromicina debe emplearse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores de la enzima del citocromo CYP3A4 (ver Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones). Se debe tener precaución cuando se

prescriba Claritromicina con otras estatinas. Se han reportado casos de Rabdomiolisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de miopatía. En situaciones en que el uso concomitante de Claritromicina con estatinas no puede evitarse, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no depende del metabolismo de CYP3A, por ejemplo fluvastatina (Ver Interacciones Medicamentosas).

Hipoglucemiantes orales/Insulina: La administración concomitante de Claritromicina e hipoglucemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Cuando se coadministra Claritromicina con Warfarina, existe riesgo de hemorragias serias y elevaciones significativas de RIN y tiempo de protrombina. Se recomiendan controles frecuentes de RIN y tiempo de protrombina en pacientes tratados con Claritromicina y anticoagulantes orales en forma concomitante.

Embarazo: Efectos Teratogénicos: CATEGORÍA C - No se ha establecido la seguridad de la administración de Claritromicina durante el embarazo. Por lo tanto, no se aconseja su administración durante el embarazo sin evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Lactancia: La seguridad de la Claritromicina I.V. durante la lactancia, no ha sido establecida. La Claritromicina se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias: No existen datos sobre el efecto de la Claritromicina sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden presentarse con la medicación, antes de que los pacientes conduzcan automóviles o utilicen máquinas.

Uso geriátrico: En un estudio en el cual se les administró 500 mg cada 12 horas a ancianos sanos (65-81 años), las concentraciones máximas de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina estuvieron aumentadas. El área bajo la curva (AUC) también estuvo elevada. En estudios clínicos, los pacientes añosos no tuvieron una incidencia incrementada de efectos adversos cuando se los comparó con los pacientes jóvenes. Se deberán considerar ajustes en la dosis en aquellos pacientes ancianos con compromiso renal severo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben Claritromicina y Pimozida concomitantemente (Ver Contraindicaciones). Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (Ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina (comprimidos) y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos.

Alcaloides Ergotamínicos: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y Alcaloides Ergotamínicos está contraindicada. (Ver Contraindicaciones).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con Claritromicina aumenta su concentración en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han reportado casos de Rabdomiólisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Si el tratamiento con Claritromicina no puede evitarse, la terapia con Lovastatina o Simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba Claritromicina con estatinas. En situaciones en que el uso concomitante de Claritromicina con estatinas no puede evitarse, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no depende del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que podría aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la Rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.

Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina, y de esa manera disminuir los niveles plasmáticos de esta última, a la vez que aumentan aquellos de la 14-OH-Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-OH-Claritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina: La etravirina redujo la exposición de la Claritromicina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-Claritromicina, aumentaron. Debido a que el 14-OH-Claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium complex (CMA), la actividad global contra este germen puede alterarse y, por lo tanto, deberán considerarse otras alternativas a la Claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el CMA.

Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos llevó a aumentos de la concentración mínima de Claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y del área bajo la curva (AUC) del 33 % y del 18% respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14-OH-Claritromicina no estuvieron afectadas significativamente por la administración concomitante de Fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de Claritromicina.

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de Ritonavir cada ocho horas y de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La C_{max} de la Claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó 182%, y el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-OH-Claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no será necesaria una disminución de la dosis en pacientes con una función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, se deberán considerar los siguientes ajustes en las dosis: para pacientes con un CL_{Cr} de 30-60 ml/min. se reducirá la dosis de Claritromicina en un 50%, para pacientes con un CLCr menor de 30 ml/min. se reducirá en un 75% y no se coadministrarán dosis mayores de 1 g/día de Claritromicina con Ritonavir. Deberán considerarse ajustes similares de la dosis en pacientes con función renal reducida cuando se administre Ritonavir como un potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del HIV tales como Atazanavir y Saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales

Antiarrítmicos: Informes Post-Marketing reportaron casos de torsades de pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos durante la terapia con Claritromicina. Se debe monitorear el electrocardiograma para descartar una prolongación del QTc, durante la coadministración de Claritromicina con dichas drogas.

Se han reportado casos de hipoglucemia con la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida. Por lo tanto los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados durante la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida.

Hipoglucemientes Orales/Insulina: Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como Nateglinida y Repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por la Claritromicina puede estar involucrado y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Interacciones con Citocromo P450: Los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente.

Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej., Warfarina), Astemizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoína, Teofilina y Valproato.

Omeprazol: Se administró Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con Omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Omeprazol se vieron aumentadas (C_{max}, AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.

Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil: Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa es metabolizado al menos en parte por la CYP3A y ésta puede ser inhibida por la Claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil, puede provocar probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.

Teofilina, Carbamazepina: Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) en los niveles circulantes de Teofilina y Carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con Claritromicina por vía oral. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.

Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 de la citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población carente de CYP2D6, la vía metabólica identificada es a través de la CYP3A. En esta población, la inhibición de la CYP3A provoca concentraciones séricas significativamente elevadas de Tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de Tolterodina en la presencia de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Triazolam): Cuando se coadministró Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumentó 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) es improbable una interacción con Claritromicina clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam. Se sugiere monitorear a los pacientes para descartar un incremento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos (Ver Advertencias y Precauciones).

Colchicina: La Colchicina es un sustrato para la CYP3A y para el transportador de eflujo, P-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben ambos sistemas enzimáticos. Cuando la Claritromicina y la Colchicina se administran juntas, la inhibición de Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Colchicina. Los pacientes deben ser monitoreados para descartar síntomas clínicos de toxicidad a la Colchicina. La dosis de Colchicina debe ser reducida cuando se la coadministra con Claritromicina en pacientes con función renal y hepática normal. El uso concomitante de Claritromicina y Colchicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Ver Advertencias y Precauciones - y Contraindicaciones).

Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glucoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que recibieron Claritromicina y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.

Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o dideoxiinosina. Dado que la Claritromicina parece interferir con la absorción de la Zidovudina administrada simultáneamente por vía oral en adultos, esta interacción probablemente no será un problema cuando la Claritromicina se administre por vía endovenosa.

Fenitoína y Valproato: Se han presentado informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores de CYP3A, incluida la Claritromicina con drogas no consideradas como metabolizadas por CYP3A (por ejemplo, Fenitoína y Valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren concomitantemente con Claritromicina. Se ha informado elevación de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir: La Claritromicina y el Atazanavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La coadministración de 500 mg de Claritromicina dos veces al día con 400 mg de Atazanavir una vez al día provocó un aumento de dos veces la exposición a la Claritromicina y una disminución del 70% en la exposición al 14-HO-Claritromicina, con un aumento del 28% en el AUC de Atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderadamente disminuida (clearence de creatinina 30 a 60 ml/min) la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un clearence de creatinina <30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 75% utilizando la formulación de Claritromicina apropiada. Dosis de Claritromicina mayores a 1 g por día no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa.

Bloqueantes de los Canales de Calcio:

Deberá tenerse cuidado cuando se administre concomitantemente Claritromicina y bloqueantes de los canales de calcio que son metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo Verapamilo, Amlodipina, Diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones de Claritromicina así como la de los bloqueantes de los canales de calcio pueden incrementarse debido a su interacción. Se han observados casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que tomaron Claritromicina y Verapamilo en forma concomitante.

Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de la Claritromicina. Los pacientes que reciben Itraconazol y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (cápsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de C_{max} de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y C_{max} de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquéllos observados con Claritromicina sola. No se requiere un ajuste de la dosis cuando ambas drogas son coadministradas durante un tiempo limitado con las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción utilizando la formulación de cápsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las cápsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir solo pueden ser no representativas de los efectos observados con la terapia de Saquinavir/Ritonavir. Cuando se coadministra Saquinavir con Ritonavir, se deben considerar los efectos potenciales de Ritonavir sobre la Claritromicina.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con Claritromicina, tanto para adultos como para pacientes pediátricos, son dolor abdominal, diarrea, nauseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos. No hay una diferencia significativa en la incidencia de éstas reacciones adversas gastrointestinales durante los estudios clínicos entre pacientes con o sin infección micobacteriana preexistente.

En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencia post-marketing para todas las formulaciones de Claritromicina. Las reacciones consideradas por lo menos como posiblemente relacionadas con la Claritromicina se presentan por clasificación por sistema y órgano y por frecuencia con la siguiente convención: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), infrecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y se desconoce (reacciones adversas de la experiencia post-comercialización; no pueden ser estimadas de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada agrupación de frecuencia cuando se pudo evaluar la gravedad.

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1.000 a <1/100	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2],infección[3], infección vaginal	Colitis seudomembranosa, erisipela,
Sistema hemolinfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitopenia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoidea[1], hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, , Angioedema
Trastornos metabólicos y nutricionales			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3]	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía
-Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento[1], discinesia[1], mareos, somnolencia[7], temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, audición disminuida, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco[1], fibrilación auricular[1], QT prolongado en electrocardiograma, extrasístoles[1], palpitaciones	Torsade de pointes, taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación[1]		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1]	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, proctalgia[2], estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], constipación, xerostomía, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis[4], hepatitis[4], alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada[4]	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa[1], prurito, urticaria, exantema maculopapuloso[3]	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2,**], miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatininemia aumentada[1], uremia aumentada[1]	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	Flebitis en el sitio de la inyección[1]	Dolor en el sitio de la inyección[1], inflamación en el sitio de la inyección[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal[1], fosfatasa alcalina en sangre elevada[4], lactato deshidrogenasa en sangre elevada[4]	RIN elevado, tiempo de protrombina prolongado, color anormal de la orina

* Debido a que estas reacciones son comunicadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma fidedigna su incidencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se estima que la exposición del paciente es mayor a 1.000 millones de días de tratamiento del paciente con Claritromicina.

** En algunos reportes de rabdomiólisis, Claritromicina fue administrada concomitantemente con otros fármacos que se sabe están asociados con rabdomiólisis (tales como estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol).

[1] RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para Solución Inyectable

[2] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Prolongada

[3] RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para Suspensión Oral

[4] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Inmediata

Pacientes Inmunocomprometidos: Aunque no existen datos referentes al uso de Klaricid IV en esta población, sí los hay sobre el uso de Klaricid Comprimidos en pacientes infectados con HIV. En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis orales de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. En pacientes adultos tratados con dosis orales diarias totales de 1 g de Claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y elevaciones de la TGP y TGO. Otros episodios de menor frecuencia incluyeron disnea, insomnio y sequedad bucal. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, alrededor del 2-3% de los pacientes que recibieron 1 g de Claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de TGO y TGP y recuento de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tuvieron niveles elevados de nitrógeno ureico.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, deberá suspenderse Klaricid IV e instituirse todas las medidas correctivas necesarias. Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipocalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Tel.: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Tel.: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Tel.: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

En Uruguay:

Comunicarse con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.), Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, Piso 7°, Tel. *1722. Montevideo, Uruguay.

CONSERVACION

Klaricid IV deberá conservarse a temperatura ambiente (15-30°C) y protegerse de la luz.

PRESENTACION

KLARICID IV se presenta en frasco-ampolla de 15 ml conteniendo 500 mg de Claritromicina. Vía intravenosa

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.778. - Elaborado por FAMAR L'AIGLE – Usine de L'Isle, BP 103, 28380, Saint-Rémy-sur-Avre, France

Importa y Representa por:

Abbott Laboratories Uruguay S.A.

Avda Rivera 6329. Of 201, Montevideo, Uruguay.

Insc. N° 68 - Ley 15443. Registro M.S.P. N°30166.

Director técnico: Quím Farm. Gina Bonsignore.

Venta bajo receta profesional.

®Marca registrada.

SOLID 100029788311 Rev: Diciembre 2013

Abbott