

# TUCLARIT

CLARITROMICINA 500 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

**TUCLARIT 500 mg:** Cada comprimido recubierto contiene: Claritromicina 500 mg. Excipientes: Almidón de maíz, PVP K30, Croscarmelosa sódica, Celulosa Microcristalina, Estearato de magnesio, Amarillo de Quinolina Laca Aluminica, Opadry White c.s.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

## INDICACIONES

Clarithromicina está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela)
4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum o Mycobacterium kansassii.
5. Clarithromicina está indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm<sup>3</sup>.
6. Clarithromicina en la presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de H. pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal (Ver Información Adicional)
7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## Propiedades Farmacodinámicas:

**Microbiología:** La Clarithromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosómicas 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La Clarithromicina 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 Clarithromicina es generalmente de una dilución de un log<sub>2</sub> más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Clarithromicina tiene excelente actividad contra Legionella pneumophila y Micoplasma pneumoniae. Es bactericida para Helicobacter pylori; esta actividad de la Clarithromicina es mayor a pH neutro que a pH ácido. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra el complejo Mycobacterium avium, que consiste en Mycobacterium avium y Mycobacterium intracellulare. 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 Clarithromicina. El espectro antibacteriano de la Clarithromicina 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 kansasi  Mycobacterium chelonae  Mycobacterium fortuitum  Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:  Mycobacterium avium  Mycobacterium intracellulare

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

**NOTA:** La mayoría de las cepas de Staphylococcus metilíncino y oxacílico-resistentes son resistentes a la Clarithromicina. **Helicobacter - Helicobacter pylori:** En cultivos realizados antes de la terapia, se aisló H pylori y se determinaron las CIMs 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 significado clínico es desconocido. La Clarithromicina 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 Clarithromicina 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 agalactiae  Streptococci (grupo C, F, G)  Streptococcus del grupo viridans

## Aerobios Gram-negativos:

- Bordetella Pertussis  Pasteurella multocida

## Anaerobios Gram-positivos:

- Clostridium perfringens  Peptococcus niger  Propionibacterium acnes

## Anaerobios Gram-negativos:

- Bacteroides melanogenicus

## Espiroquetas:

- Borrelia burgdorferi  Treponema pallidum

## Campylobacter:

- Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Clarithromicina, el 14-hidroxclarithromicina, es microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para H. influenzae contra el cual es dos veces más activo. El componente madre y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre H. influenzae in vitro y 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 Clarithromicina. 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 Clarithromicina 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 Clarithromicina. 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 Mèdico de Test para Haemophilus (MTH). Con estos procedimientos un informe del laboratorio de "sensible" indica que es probable que el organismo infectoso 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 equivoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la Clarithromicina contra micobacterias: la Clarithromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sídicos como no sídicos. 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 Clarithromicina en especiesmicobacterianas. 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 Clarithromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sídicos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sídicos y no sídicos respectivamente. El 12% de los aislados no sídicos tenían un valor de CIM ≤0,5 mcg/ml. La Clarithromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrofágicas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Clarithromicina 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 Clarithromicina 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 Clarithromicina 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 Clarithromicina 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 Clarithromicina no han sido establecidos.

**Actividad in vitro de la Clarithromicina contra Helicobacter pylori:** La Clarithromicina ha demostrado actividad in vitro contra H. pylori aislado de pacientes con úlceras duodenales. Los métodos de susceptibilidad in vitro (microdilución en caldo, dilución en agar, Test E y difusión en disco) y productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de las CIM de la Clarithromicina y los tamaños de las zonas variarán dependiendo de la metodología de susceptibilidad empleada, del medio, los agregados de crecimiento, el pH, la concentración del inóculo testeado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.

**Test de susceptibilidad para H. pylori:** Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de CIM para aislados de H. pylori recolectados durante los dos estudios clínicos evaluando Clarithromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos durante los estudios de Clarithromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Clarithromicina.

La interpretación de la susceptibilidad relacionada con la CIM se muestra en la siguiente tabla:

CIM (mcg/ml)	Interpretación
<0,06	Susceptible
0,12-2,0	Intermedio
≥4	Resistente

## Propiedades Farmacocinéticas:

La cinética de la Clarithromicina administrada por vía oral ha sido ampliamente estudiada en distintas especies animales y en humanos adultos. Dichos estudios han demostrado que la Clarithromicina 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. La ingesta de alimentos inmediatamente antes de la dosificación aumenta la biodisponibilidad de la Clarithromicina en un 25% promedio. Por lo general este incremento es menor y tendrá poca importancia clínica con los regímenes de dosificación recomendados.

Por lo tanto, la clarithromicina puede ser administrado independiente del horario de las comidas.

**In vitro:** Los estudios in vitro demostraron que la unión de la Clarithromicina a las proteínas del plasma humano promedió alrededor de un 70% a concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg/ml. Una disminución en la unión a 41% con 45 mcg/ml sugirió que los sitios de unión podían llegar a saturarse, pero esto solamente ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos de la droga.

**Sujetos normales:** Con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y promedió alrededor de 1 mcg/ml para la Clarithromicina y 0.6 mcg/ml para el 14-hidroxclarithromicina, 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 Clarithromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzado en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la Cmax de estado constante para Clarithromicina 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-hidroxclarithromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14-hidroxclarithromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Clarithromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Clarithromicina, 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 Clarithromicina se hace más pronunciado con dosis altas. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1.2 g, de Clarithromicina, 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 Clarithromicina y su metabolito 14-OH se distribuyó rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Clarithromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de dosis orales (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con barrera hematoencefálica normal). Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

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

**Compromiso hepático:** En un estudio que comparó un grupo de sujetos sanos con otro con compromiso hepático a quienes se les administró 250 mg de Clarithromicina dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer día, los niveles plasmáticos de estado constante y la depuración sistémica de la Clarithromicina no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En contraste, las concentraciones de estado constante del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado constante comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes. Dichos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosificación para sujetos con moderado o severo compromiso hepático pero con función renal normal.

**Compromiso renal:** Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de dosis orales múltiples de 500 mg de Clarithromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, V<sub>d</sub> media, Cmax y Crm de la Clarithromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en sujetos con compromiso renal. La constante de eliminación (K<sub>el</sub>) y la excreción urinaria fueron menores. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal; a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (Ver Posología Forma de administración).

**Ancianos:** También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y la farmacocinética de dosis orales múltiples de 500 mg de Clarithromicina en hombres y mujeres ancianos sanos con las de hombres adultos jóvenes sanos.

En el grupo de ancianos, los niveles plasmáticos circulares fueron mayores y la eliminación más lenta que en el grupo más joven, tanto para la droga madre como su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Clarithromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

**Infecciones por Mycobacterium avium:** Las concentraciones de estado constante de Clarithromicina y 14-OHClarithromicina después de la administración de 500 mg de Clarithromicina cada 12 horas 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 Clarithromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con HIV que recibieron 1 y 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la Cmax de Clarithromicina a estado constante oscilaron de 2 a 4 mcg/ml y de 5 a 10 mcg/ml, respectivamente. Las vidas medianas 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 medianas de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Clarithromicina.

**Administración concomitante de Omeprazol:** Se realizó un estudio farmacocinético con 500 mg de Clarithromicina 3 veces al día y 40 mg de Omeprazol una vez al día. Cuando la Clarithromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada 8 horas, el valor de la Cmax media a estado constante fue de aproximadamente 3.8 mcg/ml y el valor medio de la Crm fue de aproximadamente 1.8 mcg/ml. El área bajo la curva media (AUC0-8) para la Clarithromicina fue de 22.9 mcg · h/ml. El T<sub>max</sub> y la vida media fueron de 2.1 hs. y 5.3 hs, respectivamente, cuando la Clarithromicina se dosificó a 500 mg tres veces al día. En el mismo estudio, cuando la Clarithromicina 500 mg tres veces al día fue administrada con 40 mg de Omeprazol diarios, se observaron incrementos en la vida media y en el AUC0-24 del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC0-24 medio del Omeprazol fue 89% mayor y el T<sub>1/2</sub> promedio del Omeprazol fue 34% mayor cuando el Omeprazol fue administrado con Clarithromicina que cuando fue administrado solo. Cuando se administró Clarithromicina con Omeprazol, la Cmax y Crm a estado constante y el AUC0-8 de la Clarithromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Clarithromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Clarithromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la

dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Clarithromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Clarithromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Clarithromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Clarithromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.

en forma concomitante. Deberá controlarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

También se han recibido escasos informes de rabdomiolisis en pacientes que toman Atorvastatina o Rosuvastatina concomitantemente con Claritromicina. Cuando se emplee con Claritromicina, la Atorvastatina o la Rosuvastatina debe administrarse en las dosis más bajas posibles. Deberá considerarse un ajuste en la dosis de estatina o la administración de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo, Fluvastatina o Pravastatina).

**Embarazo:** Efectos Teratógicos: 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 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.

**Pacientes pediátricos:** No se ha evaluado la administración de claritromicina comprimidos en niños menores de 12 años.

**Uso geriátrico:** En un estudio de estado constante en el que a ancianos sanos (edad 65 a 81 años) les administró 500 mg/12 horas, la concentración máxima sérica y el AUC de Claritromicina y 14-OH- Clarithromicina estuvieron aumentadas con respecto a aquellas alcanzadas en adultos jóvenes sanos. Estos cambios en la farmacocinética equivalen a las disminuciones conocidas relacionadas con la edad. En ensayos clínicos, pacientes ancianos no tuvieron efectos adversos aumentados cuando se los comparó con pacientes jóvenes. Se deberá considerar un ajuste de la dosis en 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.

**Ergotamina /Dihidroergotamina:** 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 de estas drogas está contraindicada. (Ver Contraindicaciones).

### 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 uveitis.

**Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifaxipina:** Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifaxipina, 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(R)-hidroxi-Clarithromicina-HO- Clarithromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HOClarithromicina 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-Clarithromicina, aumentaron. Debido a que el 14-OH-Clarithromicina 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 llevaron a aumentos de la concentración mínima de Claritromicina en estado de equilibrio (Cmin) y del área bajo la curva (AUC) del 33 % y del 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14-OH-Clarithromicina 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 Cmax de la Claritromicina aumentó en un 31%, la Cmin 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-Clarithromicina.

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 CLCr 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:

**Antiarritmicos:** 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.

**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 reciben 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. 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 (Cmax, AUC 0-24 y t1/2 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 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 administran 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 o Carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con Claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.

**Tolerodina:** 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.

**Embarazo:** Efectos Teratógicos: 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.

### Otras interacciones medicamentosas:

**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. (ver Advertencias y Precauciones).

**Digoxina:** Se piensa que la Digoxina es un sustrato 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. (ver Advertencias y Precauciones).

**Digoxina:** Se piensa que la Digoxina es un sustrato 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. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. 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 Dideoxinosina. 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 medicamentosas 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-Clarithromicina, 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 (clearance de creatinina 30 a 60 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un clearance 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.

**Itraconazol:** Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A, lo que lleva a una interacción medicamentosas 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 medicamentosas 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 Cmax de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y Cmax de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquellos 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 sola 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.

**Verapamilo:** Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica, en pacientes que recibían Claritromicina y Verapamilo concomitantemente.

## 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, náuseas, 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 estas 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 ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1.000$  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 $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Investigaciones complementarias				Relación albúmina/globulina anormal <sup>1</sup> , fosfatasa alcalina en sangre elevada <sup>2</sup> , lactato deshidrogenasa en sangre elevada <sup>3</sup>
				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 el medicamento.
				<sup>1</sup> En algunos reportes de rabdomiolisis, claritromicina fue administrada concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o allopurinol.
				<sup>2</sup> RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para Solución Inyectable
				<sup>3</sup> RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Prolongada
				<sup>4</sup> RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para Suspensión Oral
				<sup>5</sup> RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Inmediata

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100</$	