

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CLARITROMICINA 500 mg</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	500,00 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 viales de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	VITROFARMA S.A., Colombia.
<b>Fabricante, país:</b>	VITROFARMA S.A. Planta No. 8, Colombia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	054-14D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	27 de agosto de 2014
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Claritromicina	500,00 mg
(eq. a 739,53 mg de Claritromicina lactobionato)	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles.

Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis.

Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica y neumonías bacterianas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.

Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Micobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.

Prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm<sup>3</sup>). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm<sup>3</sup>.

### Contraindicaciones:

Claritromicina está contraindicada en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación y/o a los antibióticos macrólidos en general.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina, disopiramida y quinidina. Dicha asociación podría aumentar el riesgo de una prolongación del intervalo QT y la probabilidad de provocar arritmias cardíacas graves tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsade de pointes".

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina y dihidroergotamina

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Como claritromicina se excreta principalmente por el hígado y por el riñón, deben tomarse precauciones en pacientes con trastornos de la función hepática, insuficiencia renal moderada o severa y ancianos.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros antibióticos del grupo de los macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Cuando claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *Micobacterium avium*, debe realizarse una audiometría en los pacientes, previo al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas. Además, si en el tratamiento de estas infecciones claritromicina se administra en asociación con rifabutina, aumenta el riesgo de aparición de uveítis por lo que los pacientes deben ser adecuadamente monitorizados.

Como para la mayoría de los antibacterianos, el tratamiento con claritromicina puede causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. En pacientes que presentan diarrea tras la administración de fármacos antibacterianos, debe descartarse este diagnóstico.

El riesgo de rabdomiolisis puede verse incrementado con la administración simultánea de claritromicina y de inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como lovastatina y simvastatina.

Es recomendable controlar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes orales

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas se clasifican por sistemas orgánicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: frecuente >1/100 < 1/10; poco frecuente >1/1.000 < 1/100; raro >1/10.000 <1/1.000.

<b>REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA</b>		
<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Poco frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico.	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas
	Raros	Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y Nutrición.	Raros	Descenso de niveles de glucosa sanguínea, algunas veces asociado con hipoglucemiantes o insulina.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión, alucinaciones.

	Raros	Desorientación, psicosis, despersonalización.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Convulsiones, desorientación, insomnio.
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Pérdida de audición (reversible con la interrupción del tratamiento), tinnitus.
	Raros	Vértigo.
Trastornos cardiacos	Raros	Taquicardia ventricular, torsades de pointes, prolongación del intervalo QT.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
	Poco frecuentes	Pancreatitis, glositis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia.
	Raros	Moniliasis oral
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Disfunción hepática (normalmente reversible), hepatitis y colestasis (con o sin ictericia), cambios en las pruebas de la función hepática.
	Raros	Insuficiencia hepática
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupciones leves de piel
	Poco frecuentes	Urticaria
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.
Parámetros de laboratorio	Raros	Aumento de creatinina sérica

Se han observado casos de nefritis intersticial.

Se han recibido informes de pos comercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de dichos pacientes se han referido muertes.

En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis superiores de claritromicina durante largos periodos de tiempo para las infecciones por micobacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad por VIH o las enfermedades relacionadas.

En pacientes adultos, las reacciones adversas referidas con más frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del sabor, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastorno de la audición, aumento de SGOT y SGPT. Otras reacciones adversas poco frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2 – 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg de claritromicina diariamente

tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados.

Un número limitado de pacientes pediátricos con SIDA han sido tratados con la suspensión pediátrica de claritromicina en las infecciones producidas por micobacterias. Los efectos adversos referidos más frecuentemente, excluyendo aquellos debidos al estado concurrente del paciente, fueron tinnitus, sordera, vómitos, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea purpúrica, pancreatitis y aumento de amilasa. Las evaluaciones de los valores de laboratorio para estos pacientes se realizaron analizando aquellos valores que estaban fuera del valor gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado.

Con este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de claritromicina tuvo un valor anormalmente elevado de bilirrubina total; de los pacientes que recibieron de 15 a <25 mg/g/día de claritromicina, hubo uno de cada con un valor anormalmente grave de SGPT y urea en sangre y un descenso grave en el recuento de plaquetas. Ninguno de estos valores anormalmente graves para estos parámetros de laboratorio fueron referidos por los pacientes que recibieron la dosis más alta (< 25 mg/kg/día) de claritromicina.

### **Posología y método de administración:**

La vía intravenosa puede emplearse durante un máximo de 2 a 5 días en pacientes graves y deberá cambiarse a la vía oral en cuanto se observe la recuperación clínica. Claritromicina I.V. no deberá administrarse en bolo ni por vía intramuscular.

Adultos: La dosis recomendada de claritromicina I.V. es de 1 g/día, dividida en dos dosis iguales e infundidas durante un periodo de 60 minutos después de diluirlas en forma apropiada.

Niños: Actualmente, hay datos insuficientes para recomendar un régimen de dosificación para uso de rutina en niños.

Ancianos: Igual que en adultos.

Alteración renal: Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia renal y depuración de creatinina < 30 ml/min, la dosis debe ser reducida a la mitad de la recomendada normalmente.

RECONSTITUCIÓN: La solución inyectable se prepara añadiendo 10 mL de agua al frasco que contiene la Claritromicina, agite hasta completa disolución. No utilizar otros diluyentes que contengan sales inorgánicas, ya que pueden precipitar la solución. La solución inyectable reconstituida anteriormente puede diluirse en 250 mL de cloruro de sodio al 0,9% ó Dextrosa al 5% y en 500 mL de lactato de Ringer.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La claritromicina es un potente inhibidor del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan por esta vía.

Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, disopiramida y quinidina. Si se coadministran con claritromicina puede incrementarse el riesgo de arritmias cardíacas graves.

Ergotamina, dihidroergotamina. Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante con claritromicina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central.

Fármacos que deben ser administrados con precaución durante el tratamiento con claritromicina, pudiendo ser necesario una disminución de la dosis y un estrecho seguimiento:

Anticoagulantes orales (warfarina). Puede verse incrementado el riesgo de hemorragia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina y simvastatina). Se aumenta el riesgo de rhabdomiolisis.

Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina, valproato.

Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrólimus y rapamune.

Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca: vinblastina.

Benzodiacepinas: alprazolam, midazolam, triazolam.

Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol.

Antiretrovirales: zidovudina.

El tratamiento simultáneo con claritromicina y zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina. Por lo tanto, se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos.

Otros: digoxina, teofilina, rifabutina, sildenafil, metilprednisolona, cilostazol y en general, aquellos fármacos metabolizados por CYP3A4.

La colchicina es un sustrato para CYP3A y el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben el isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. Los pacientes deben ser monitorizados por si presentaran síntomas clínicos de toxicidad de colchicina.

Fármacos que incrementan la biodisponibilidad de claritromicina:

Omeprazol. La coadministración de claritromicina y omeprazol eleva los niveles séricos de ambos medicamentos.

Ritonavir. La administración concomitante de ritonavir y claritromicina produce una importante inhibición del metabolismo de claritromicina, aunque debido al amplio margen terapéutico de claritromicina no debería ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 mL/min. y < 30 mL/min. Se debe realizar un ajuste de la dosis de claritromicina en un 50% y 75%, respectivamente.

En la experiencia postcomercialización se han observado interacciones medicamentosas entre los medicamentos siguientes metabolizados por CYP3A y eritromicina o claritromicina: astemizol, cisaprida, disopiramida, ergotamina, dihidroergotamina, lovastatina, pimozida, quinidina, simvastatina y terfenadina.

Incompatibilidades:

Químicamente es incompatible con bromuros, ioduros, álcalis, ácido tánico, quinina y sales de mercurio.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina I.V. durante el embarazo ni la lactancia. Se sabe que se elimina por la leche materna. Claritromicina I.V. no se debe prescribir a mujeres embarazadas, sin antes sopesar cuidadosamente el riesgo/beneficio, particularmente durante los primeros tres meses del embarazo.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

En caso de intoxicación con claritromicina I.V., lo primero es discontinuar su administración.

Puede esperarse que se intensifiquen los efectos adversos mencionados y que aparezcan (>8g) alteraciones del estado mental, conducta paranoide, hipocaliemia e hipoxemia, como ocurrió en un paciente con trastorno bipolar que ingirió 8 g de claritromicina.

No se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, código ATC: J01FA09.

#### Microbiología

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana por interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal.

Claritromicina ha demostrado actividad in vitro frente a cepas de bacterias y frente aislados clínicos.

El espectro antibacteriano in vitro de claritromicina es el siguiente:

Bacterias sensibles: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*,

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC) que incluye *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*.

Bacterias no sensibles: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*

Datos in vitro indican que claritromicina es especialmente activa frente a *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Claritromicina es bactericida para *Helicobacter pylori*, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a *Helicobacter Pylori* es mayor a pH neutro que a pH ácido.

Datos in vitro e in vivo (animales) demostraron que este antibiótico tiene una actividad significativa frente a dos especies de micobacterias clínicamente significativas: *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium leprae*.

Claritromicina ha mostrado también actividad frente a especies de *Actinomices*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Capnocytophaga* y algunos *Bacteroides*.

En el hombre se ha encontrado que el principal metabolito hepático 14-hidroxi-claritromicina tiene también actividad antibacteriana. La actividad sobre *Haemophilus influenzae* es el doble que la del fármaco original.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *Haemophilus influenzae*.

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

Se absorbe rápido, luego de su administración I.V., la claritromicina aparece en el torrente sanguíneo y se distribuye por todo el organismo. Su acumulación es poca o es impredecible y la disposición metabólica no cambió en ninguna especie, después de la administración de dosis múltiples. Sus niveles tisulares, excepto en SNC, son varias veces mayores que los niveles circulantes. Las mayores concentraciones se encuentran en hígado y pulmones, donde la relación tejido plasma llega a 10 y 20, respectivamente. Su unión a proteínas plasmáticas llega a 70%.

La claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado se distribuyen en todos los líquidos y tejidos corporales. La claritromicina se biotransforma en el hígado a 14-OH-claritromicina, el cual es igual o 1-2 veces menos activo que el precursor (excepto contra *H. Influenzae*, contra el que es dos veces más activo); sus vidas medias son de 5 a 6 horas y de 3 a 4 horas, respectivamente. Ambos se eliminan por el riñón, principalmente.

Claritromicina, en dosis de 75 a 500 mg en 100 mL puede infundirse durante 30 minutos, y en 500 a 1,000 mg en 250 mL en 60 minutos y sus concentraciones máximas fueron para el precursor, de 1.25 mcg/mL, luego de 75 mg/30 minutos, hasta 9.40 mcg/mL luego de 1,000 mg/60 minutos; para el metabolito, 0.21 mcg/mL, luego de 125 mg/30 minutos hasta 1.06 mcg/mL luego de 1,000 mg/60 minutos. La vida del precursor fue de 21.1 horas (75 mg/30 minutos) a 4.5 horas (1,000 mg/60 minutos) y del metabolito de 5.3 horas (250 mg/30 minutos) a 9.3 horas (1,000 mg/60 minutos).

Al parecer, tanto sus concentraciones plasmáticas y tisulares como su vida media en fase terminal son, dentro de cierto límite, dependientes de la dosis. La claritromicina ejerce su acción bacteriana al unirse a la subunidad ribosomal 50S, inhibiendo la síntesis proteica en las bacterias sensibles. La claritromicina ha demostrado poseer una excelente actividad *in vitro* frente a cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es muy potente frente a una amplia variedad de organismos aeróbicos y anaerobios grampositivos y gramnegativos.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 27 de agosto de 2014.