



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3994

BUENOS AIRES, 14 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015475-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto KLARICID / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS, CLARITROMICINA 250 mg y 500 mg, autorizado por el Certificado N° 38.778.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

UP
ESV

7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3994

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 176 a 191, de fojas 192 a 207 y de fojas 208 a 223, desglosándose de fojas 176 a 191, para la Especialidad Medicinal denominada KLARICID / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS, CLARITROMICINA 250 mg Y 500 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.778 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015475-15-7

DISPOSICIÓN N° 3994

mel-ji

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV SP



14 ABR. 2016



KLARICID® 250 mg y 500 mg
3368 y L214

Listas

3994

CLARITROMICINA

Comprimidos - Expendio bajo receta archivada - Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de 250 mg contiene: Claritromicina 250 mg; Croscarmelosa sódica, 35,00 mg; Almidón pregelatinizado, 65,00 mg; Celulosa microcristalina pH 101, 60,00 mg; Celulosa microcristalina pH 102, 25,00 mg; Dióxido de silicio, 7,20 mg; Povidona, 20,00 mg; Ácido esteárico, 12,50 mg; Estearato de magnesio, 7,50 mg; Talco, 17,50 mg; Hipromelosa 15 cps, 10,00 mg; Propilenglicol, 8,60 mg; Monooleato de sorbitán, 1,00 mg; Hidroxipropilcelulosa, 1,00 mg; Dióxido de titanio, 3,00 mg; Colorante amarillo quinolina laca aluminica, 1,10 mg; Vainillina, 0,55 mg; Ácido sórbico, 0,55 mg; Hipromelosa 6 cps, 3,00 mg.

Cada comprimido de 500 mg contiene: Claritromicina 500 mg; Croscarmelosa sódica, 65,60 mg; Celulosa microcristalina, 183,90 mg; Dióxido de silicio, 12,00 mg; Povidona, 25,50 mg; Ácido esteárico, 21,00 mg; Estearato de magnesio, 12,60 mg; Talco, 29,40 mg; Hipromelosa, 22,10 mg; Hidroxipropilcelulosa, 1,70 mg; Propilenglicol, 14,62 mg; Monooleato de sorbitán, 1,70 mg; Dióxido de titanio, 5,10 mg; Ácido sórbico, 0,935 mg; Vainillina, 0,935 mg; Colorante amarillo quinolina E 104 laca aluminica, 0,068 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

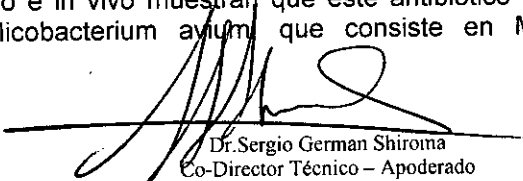
INDICACIONES

Claritromicina 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 kansasii*.
5. Claritromicina 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 $100/\text{mm}^3$.
6. Claritromicina 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 FARMACOLOGICAS**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* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de la Claritromicina 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*


Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



intracelular. 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. 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
- Mycobacterium 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 de la terapia, 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.

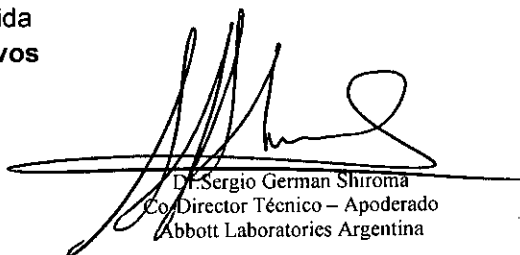
Aerobios Gram-positivos

- Streptococcus agalactiae
- Streptococci (grupo C, F, G)
- Streptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram- positivos


 Dr. Sergio German Shiroma
 Co-Director Técnico – Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina



3994

- Clostridium perfringens
- Peptococcus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

- Borrelia burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter

- Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Claritromicina, el 14-hidroxclaritromicina, 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 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 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 ≤ 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.

ESV

Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE. Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366



Abbott
A Promise for Life



3994



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.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra *Helicobacter pylori*: La Claritromicina 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 Claritromicina 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 Claritromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos durante los estudios de Claritromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Claritromicina.

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

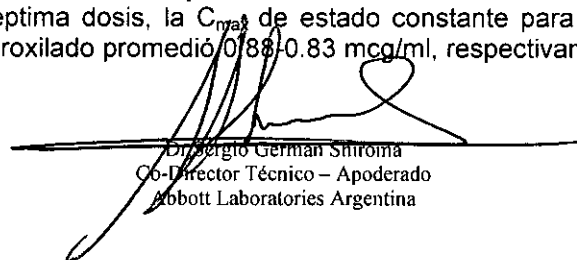
Absorción: La cinética de la Claritromicina administrada por vía oral ha sido ampliamente estudiada en distintas especies animales y en humanos adultos. Dichos estudios han demostrado que la Claritromicina es fácil y rápidamente absorbida, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 50%. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en ninguna de las especies después de dosis múltiples. La ingesta de alimentos inmediatamente antes de la dosificación aumenta la biodisponibilidad de la Claritromicina 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, Klaricid puede ser administrado independientemente del horario de las comidas.

Distribución, Biotransformación y Eliminación

In vitro: Los estudios in vitro demostraron que la unión de la Claritromicina 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 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 C_{max} de estado constante para la Claritromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzado en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la C_{max} 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

ESV


 Dr. Sergio German Shiroma
 Co-Director Técnico – Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina



3994



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. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1,2 g. 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. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Claritromicina 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:

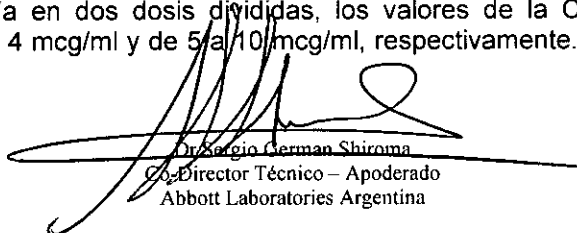
CONCENTRACION (Después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdalas	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

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 Claritromicina 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 Claritromicina 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 Claritromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina 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_{elim}) 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 Claritromicina en hombres y mujeres ancianos sanos con las de hombres adultos jóvenes sanos. En el grupo de ancianos, los niveles plasmáticos circulantes 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 Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Infecciones por *Mycobacterium avium*: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina después de la administración de 500 mg de Claritromicina 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 Claritromicina 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 C_{max} de Claritromicina a estado constante oscilaron de 2 a 4 mcg/ml y de 5 a 10 mcg/ml, respectivamente. Las vidas medias de eliminación


 Dr. Sergio German Shiroma
 Director Técnico – Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina

ESV



399



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.

Administración concomitante de Omeprazol: Se realizó un estudio farmacocinético con 500 mg de Claritromicina 3 veces al día y 40 mg de Omeprazol una vez al día. Cuando la Claritromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada 8 horas, el valor de la C_{max} media a estado constante fue de aproximadamente 3.8 mcg/ml y el valor medio de la C_{min} fue de aproximadamente 1.8 mcg/ml. El área bajo la curva media (AUC_{0-8}) para la Claritromicina fue de 22.9 mcg•h/ml. El T_{max} y la vida media fueron de 2.1 hs. y 5.3 hs, respectivamente, cuando la Claritromicina se dosificó a 500 mg tres veces al día. En el mismo estudio, cuando la Claritromicina 500 mg tres veces al día fue administrada con 40 mg de Omeprazol diarios, se observaron incrementos en la vida media y en el AUC_{0-24} del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC_{0-24} medio del Omeprazol fue 89% mayor y el $T_{1/2}$ promedio del Omeprazol fue 34% mayor cuando el Omeprazol fue administrado con Claritromicina que cuando fue administrado solo. Cuando se administró Claritromicina con Omeprazol, la C_{max} y C_{min} a estado constante y el AUC_{0-8} de la Claritromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Claritromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Claritromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Claritromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Claritromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Claritromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Claritromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.

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 cepas analizadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis usual recomendada de Klaricid en adultos y niños de 12 años o mayores es 1 comprimido de 250 mg dos veces al día. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 500 mg dos veces al día. La duración usual del tratamiento es de 7 a 14 días.

Para la sinusitis maxilar aguda la duración habitual del tratamiento es de 14 días, y para la faringitis/tonsilitis, es de 10 días.

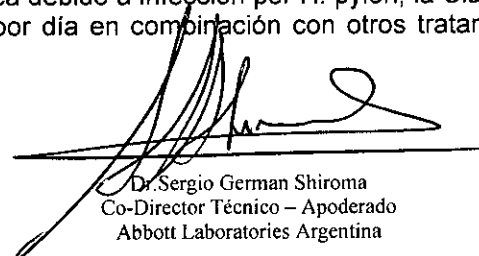
Compromiso Renal: En pacientes con compromiso renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m², reducir la dosificación de Claritromicina a la mitad, por ejemplo, 250 mg 1 vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. El tratamiento no deberá continuarse más allá de los 14 días en estos pacientes.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: La dosis recomendada para adultos es 500 mg 2 veces al día. Deberá continuarse el tratamiento para infecciones diseminadas por el complejo M. avium (CMA) en pacientes con SIDA mientras se demuestre su eficacia clínica y bacteriológica. La Claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La continuación del tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas dependerá del criterio profesional.

Dosificación para la profilaxis del CMA: La dosificación recomendada de Claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día.

Dosificación para las infecciones odontológicas: La dosis recomendada es de un comprimido de 250 mg dos veces al día durante siete días.

En pacientes con úlcera péptica debido a infección por H. pylori, la Claritromicina puede ser administrada en dosis de 500 mg dos veces por día en combinación con otros tratamientos antimicrobianos apropiados e


Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



inhibidores de bomba de protones por 7-14 días, de acuerdo a las recomendaciones nacionales o internacionales para la erradicación del *H. pylori*.

Información para el paciente: Klaricid comprimidos puede ser tomado con o sin las comidas y puede ingerirse con leche.

CONTRAINDICACIONES

La Claritromicina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos 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 rabiomólisis (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 (ya sea congénita o adquirida, correctamente documentada) 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 pseudomembranosa 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

ESV

Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico - Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



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 u oral (ver Interacciones Medicamentosas).

Prolongación del intervalo QT:

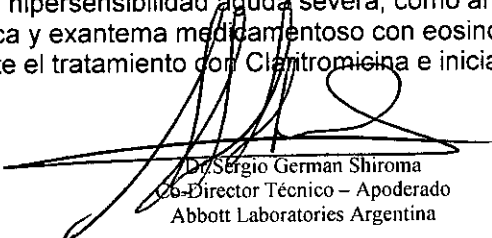
La repolarización cardíaca prolongada y el intervalo QT, generan riesgo de desarrollo de arritmias cardíacas y torsades de pointes. Estos efectos se han visto en el tratamiento con macrólidos incluyendo claritromicina. Así que, como las siguientes situaciones pueden conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), la claritromicina se debe utilizar con precaución en los siguientes de los pacientes:

- Los pacientes que posean enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardioclínicamente relevante (<50 ppm).
- Los pacientes con alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia. La claritromicina no debe ser administrada a los pacientes con hipopotasemia.
- Los pacientes que toman concomitantemente con otros medicamentos asociados con prolongación del intervalo QT.
- La administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina están contraindicadas.
- La claritromicina no debe utilizarse en pacientes con intervalo QT prolongado ya sea de índole congénito o adquirido, o con un historial de arritmia ventricular.

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.


Dr. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina

ESV



3994



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

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).

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 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.

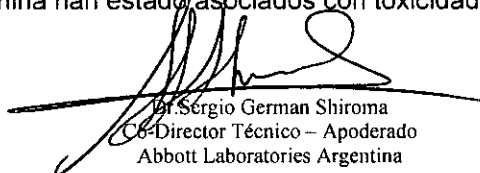
Pacientes pediátricos: No se ha evaluado la administración de claritromicina comprimidos en niños menores de 12 años.

Uso geriátrico: En un estudio de estado constante en el que a ancianos sanos (edad 65 a 81 años) se les administró 500 mg/12 horas, la concentración máxima sérica y el AUC de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina 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.

Alcaloides Ergotamínicos: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por


Dr. Sergio German Shiroma
C6-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



vasoespasmos 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)

Midazolam Oral

Cuando el midazolam se administra conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 7 veces luego de su administración oral. La administración concomitante de midazolam y claritromicina orales 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 rhabdomiólisis. Se han reportado casos de Rhabdomiólisis 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

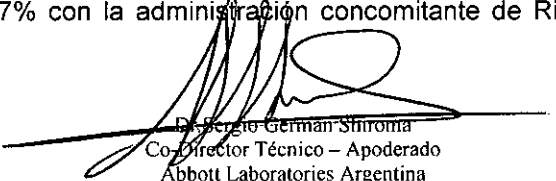
Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar 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(R)- hidroxí-Claritromicina-HO- Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-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 llevaron 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-HO- 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


Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina

ESV



399



completa de la formación de 14-HO-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 CL_{Cr} de 30-60 ml/min. se reducirá la dosis de Claritromicina en un 50%, para pacientes con un CL_{Cr} 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.

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

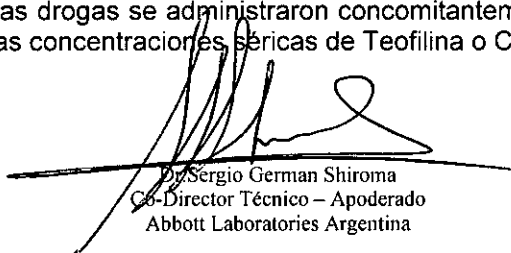
Interacciones con Citocromo P450: los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por 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, Antipsicóticos Atípicos (por ej., Quetiapina), 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 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 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 o Carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con Claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.


Dr. Sergio German Shiroma
CS-Director Técnico - Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



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. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis.

El suministro de midazolam por vía oral, lo que podría pasar por alto la eliminación presistémica del fármaco, probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de midazolam intravenoso en lugar de la administración oral.

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 (por ejemplo, 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

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. El uso concomitante de Claritromicina y Colchicina está contraindicado (Ver Advertencias y Precauciones - y Contraindicaciones).

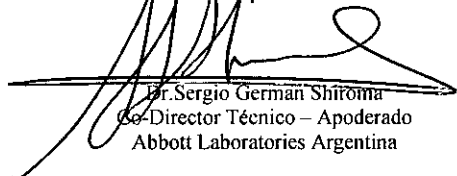
Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que 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.

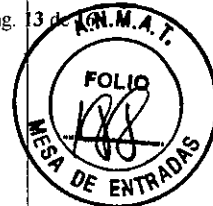
Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o 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%


Dr. Sergio Germán Shitroma
Co-Director Técnico - Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



5994

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.

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 observado casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que tomaron Claritromicina y Verapamilo en forma concomitante.

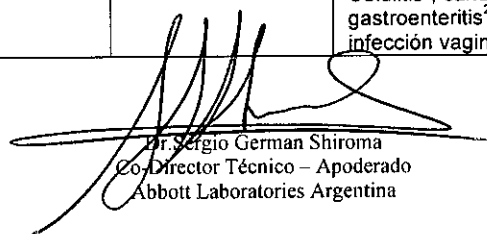
Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A, lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol, mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos 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 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.

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 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 ($\geq 1/10$), 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)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela

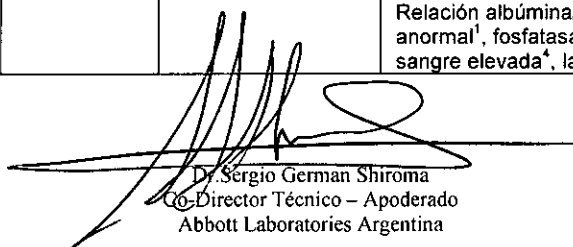

Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



399

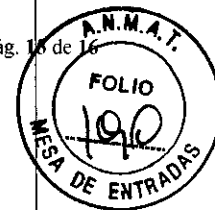


Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común $\geq 1/10$	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Sistema hemolinfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , 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 ¹ , 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 Fibrilación 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 ¹ , 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-glutamilttransferasa 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			Creatinemia 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	RIN elevado, tiempo de protrombina prolongado, color anormal de la orina


 Dr. Sergio German Shiroma
 Director Técnico – Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina



3994



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)
			deshidrogenasa en sangre elevada ⁴	
<p>* 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.</p> <p>** En algunos reportes de rbdomiólisis, claritromicina fue administrada concomitantemente con otros fármacos que se sabe están asociados con rbdomiólisis (tales como estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol).</p> <p>¹ RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para Solución Inyectable</p> <p>² RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Prolongada</p> <p>³ RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para Suspensión Oral</p> <p>⁴ RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Inmediata</p>				

Pacientes Inmunocomprometidos: En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis 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 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

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, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y 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 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

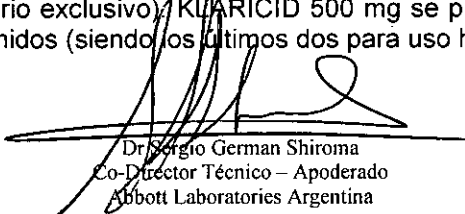
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños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

CONSERVACION

Conservar los comprimidos a temperatura ambiente (15-30°C) en envase cerrado. Proteger de la luz.

PRESENTACION

KLARICID 250 mg se presenta en envases conteniendo 8, 12, 16, 500 y 1000 comprimidos (siendo los últimos dos para uso hospitalario exclusivo). KLARICID 500 mg se presenta en envases conteniendo 8, 12, 16, 24, 48, 500 y 1000 comprimidos (siendo los últimos dos para uso hospitalario exclusivo).


Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina



3994



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

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

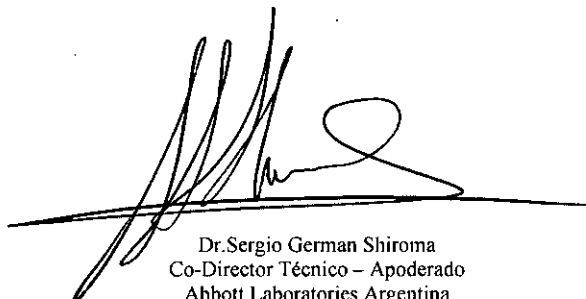
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.778.

Elaborado por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240 – Piso 12 (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires. Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Febrero de 2016

Aprobado por Disposición

ESV


Dr. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico – Apoderado
Abbott Laboratories Argentina

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 Piso 12 C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE. Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Tel.: 54 11 42294245
Fax: 54 11 4229 4366

