



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **4962**

BUENOS AIRES, **19 JUN 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004104-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLARIBIOTIC U.D. / CLARITROMICINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, CLARITROMICINA 500 mg, aprobada por Certificado Nº 48.968.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº **4962**

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLARIBIOTIC U.D. / CLARITROMICINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, CLARITROMICINA 500 mg, aprobada por Certificado Nº 48.968 y Disposición Nº 4866/00, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 63, 81 a 91 y 93 a 103, para los prospectos y de fojas 45 a 48, 49 a 52 y 77 a 80, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4866/00 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 63 y la información para el paciente autorizada por las fojas 45 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **4962**


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.968 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004104-15-7

DISPOSICIÓN N° **4962**

Jfs


Ing. **ROGELIO LOPEZ**
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4962** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.968 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLARIBIOTIC U.D. / CLARITROMICINA
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, CLARITROMICINA 500 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4866/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012354-99-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4866/00. (Prospectos)	Prospectos de fs. 53 a 63, 81 a 91 y 93 a 103, corresponde desglosar de fs. 53 a 63. Información para el paciente de fs. 45 a 48, 49 a 52 y 77 a 80, corresponde desglosar de fs. 45 a 48.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

ESV



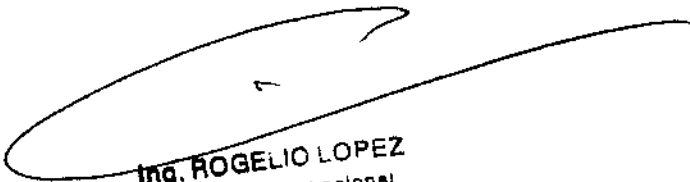
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.968 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....**19 JUN 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-004104-15-7

DISPOSICIÓN N° **4962**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV

4962



Proyecto

Información para el paciente

CLARIOTIC UD

CLARITROMICINA 500 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene CLARIBIOTIC UD?

Contiene claritromicina, una sustancia perteneciente a una clase de antibióticos de la familia de los macrólidos, activo contra bacterias que causan infecciones leves a moderadas de las vías respiratorias y de la piel, entre otras.

¿En qué pacientes está indicado el uso de CLARIBIOTIC UD?

CLARIBIOTIC UD está indicado en adultos y niños mayores de 12 años para el tratamiento de infecciones:

- del tracto respiratorio superior, como faringitis, amigdalitis, sinusitis maxilar aguda.
- del tracto respiratorio inferior, como exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía adquirida en la comunidad, bronquitis aguda o crónica.
- no complicadas de la piel y estructuras cutáneas, como foliculitis, celulitis, erisipela.

¿En qué casos no debo tomar CLARIBIOTIC UD?

No debe tomarlo si Usted:

- Es alérgico (hipersensible) a la claritromicina, eritromicina, u otros antibióticos macrólidos o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Tiene antecedentes de ictericia colestásica o falla hepática, debido a un tratamiento previo con claritromicina.
- Se encuentra en tratamiento con terfenadina, pimozida, astemizol, cisapride, ranolazina, ticagrelor o ergotamina/dihidroergotamina.
- Presenta problemas renales severos.
- Está bajo tratamiento con un medicamento hipolipemiente (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin).
- Tiene antecedentes de arritmias cardíacas (incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular).
- Tiene bajos niveles de potasio en la sangre.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

ESV



- Tiene bajos niveles de magnesio en sangre.
- Padece bradicardia significativa (disminución de la frecuencia cardíaca).
- Padece una enfermedad renal o hepática y está en tratamiento con colchicina (fármaco utilizado para el tratamiento de la gota).

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Si ha estado bajo tratamiento con otros antibióticos macrólidos (como eritromicina, azitromicina), o antibióticos como lincomicina y clindamicina.
- Padece miastenia gravis.
- Tiene antecedentes de porfiria aguda.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: teofilina, carbamazepina, verapamilo, amlodipina, diltiazem, anticoagulantes orales, digoxina, omeprazol, ranitidina citrato de bismuto, zidovudina, ritonavir, atazanavir, saquinavir, etravirina, triazolam, midazolam, disopiramida, ciclosporina, alprazolam, cilostazol, metilprednisolona, quinidina, rifabutina, sildenafil, tacrolimus, alfentanilo, vinblastina, bromocriptina, fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína, valproato, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifabutina, rifapentina, hipoglucemiantes orales (como glimepirida, metformina, pioglitazona), insulina, tadalafil, vardenafil, tolterodina, itraconazol, fluconazol, antibióticos aminoglucósidos (como neomicina, gentamicina).

¿Qué dosis debo tomar de CLARIBIOTIC UD y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, de acuerdo a las diferentes indicaciones del producto, las dosis orientativas para adultos y niños mayores de 12 años son:

Indicación	Dosis y frecuencia
Infecciones leves	1 comprimido por día
Infecciones más severas	2 comprimidos por día

La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, dependiendo de la patología a tratar.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de CLARIBIOTIC UD?

Sí, si usted padece problemas renales severos, no se recomienda el uso de CLARIBIOTIC UD.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de CLARIBIOTIC UD?

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

ESV

4982



No es necesario modificar la dosis de CLARIBIOTIC UD si usted padece moderado o severo compromiso hepático pero con función renal normal.

¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de CLARIBIOTIC UD?

No es necesario modificar la dosis de CLARIBIOTIC UD, en pacientes ancianos con función renal normal.

¿Cómo debo tomar CLARIBIOTIC UD?

Los comprimidos deben ingerirse enteros sin partir, disolver ni masticar, con o fuera de las comidas. Pueden ingerirse con leche.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de CLARIBIOTIC UD?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de CLARIBIOTIC UD mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de CLARIBIOTIC UD, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con CLARIBIOTIC UD?

Como todos los medicamentos, CLARIBIOTIC UD puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. Los efectos indeseables que se han reportado con mayor frecuencia con claritromicina incluyen: diarrea, alteración del gusto, náuseas, glositis, estomatitis, vómitos, flatulencia, eructación, sequedad bucal, dolor abdominal, prurito, urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia, mareos, cambios de comportamiento.

Si Usted presenta alguno de estos efectos indeseables o cualquier otro no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar CLARIBIOTIC UD?

CLARIBIOTIC UD debe conservarse a una temperatura no mayor de 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice CLARIBIOTIC UD después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio o alguna situación que requieran inmediata asistencia médica??

Sí, puede presentarse una diarrea leve a severa asociada a *Clostridium difficile* durante o luego del uso de CLARIBIOTIC UD, que requiere medidas adecuadas de tratamiento.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido de liberación prolongada de CLARIBIOTIC UD contiene: Claritromicina 500 mg

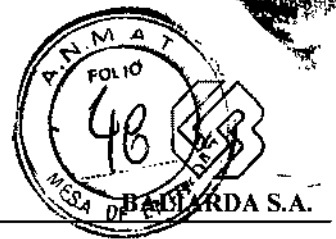
ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

ESV

4962



Excipientes: Methocel K100 LV, lactosa monohidrato, ácido cítrico, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, laca azul brillante, laca amarillo de quinolina.

Contenido del envase

Envases con 4, 7, 8, 12, 14 y 16 comprimidos de liberación prolongada.

Comprimido oblongo color verde claro, con la inscripción "CL UD" en una de sus caras, y codificado con el logotipo de Baliarda en la otra.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de CLARIBIOTIC UD en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde

0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 48.968

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

ESV

Proyecto de Prospecto

CLARIBIOTIC U.D.

CLARITROMICINA 500 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Claritromicina 500,00 mg

Excipientes:

Methocel K100LV, lactosa monohidrato, ácido cítrico, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, laca azul brillante, laca amarillo de quinolina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido semisintético (Cód. ATC: J01FA).

INDICACIONES

Tratamiento de las infecciones leves a moderadas causadas por las cepas de microorganismos sensibles a claritromicina, tales como:

Adultos:

Exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debida a *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*.

Neumonía adquirida en la comunidad debida a *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Faringitis / amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*, como alternativa al tratamiento de primera línea, en los casos en que éste no puede utilizarse (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y en la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM).

Sinusitis maxilar aguda debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de la piel y estructuras cutáneas debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

A fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a drogas y mantener la eficacia de claritromicina y de otras drogas antibacterianas, la claritromicina debe ser usada sólo para tratar o prevenir infecciones comprobadas o cuando se sospeche firmemente que son causadas por bacterias susceptibles. En base a los resultados del cultivo e información acerca de la susceptibilidad, se deberá seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de esta información, datos epidemiológicos y patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ALEJANDRO SARAFUĞLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 14.472

ESV

4962



ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La claritromicina ejerce su acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis proteica bacteriana a través de su enlace a las subunidades ribosómicas 50s de las bacterias sensibles.

Tanto *in vitro* como en infecciones clínicas la claritromicina ha demostrado actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios grampositivos: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Nota: La mayor parte de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y a la oxacilina muestran resistencia cruzada a la claritromicina.

Aerobios gramnegativos: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis.

Otros microorganismos: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR).

La producción de beta-lactamasas no afecta la actividad de la claritromicina.

En estudios *in vitro* la claritromicina exhibe actividad contra la mayoría de las cepas de los microorganismos enumerados a continuación, pero se desconoce la implicancia clínica. Sin embargo, la seguridad y eficacia de claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios grampositivos: Estreptococos (Grupos C, F, G), Estreptococos del grupo Viridans, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae.

Anaerobios grampositivos: Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes.

Anaerobios gramnegativos: Prevotella melaninogenicus.

Aerobios gramnegativos: Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida.

Otros microorganismos aerobios: Chlamydia trachomatis.

El principal metabolito hepático de claritromicina, la 14 - hidroxclaritromicina tiene también actividad antibacteriana en el hombre. La actividad sobre la mayoría de los microorganismos es una o dos veces menor que la de la droga madre pero sobre *H. influenzae* es el doble. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que claritromicina y 14 - hidrox claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *H. influenzae*.

FARMACOCINÉTICA:

La cinética de la claritromicina de liberación prolongada administrada por vía oral ha sido estudiada en humanos adultos y comparada con la de los comprimidos de liberación inmediata de 250 mg y 500 mg. Se encontró que el grado de absorción era equivalente cuando se administraba una misma dosis total diaria. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 50 %. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en humanos después de dosis múltiples.

A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 70 %.

En voluntarios sanos, a los que se les administró 500 mg diarios de claritromicina de liberación prolongada, sin previo ayuno, la concentración sérica máxima de estado estacionario de claritromicina y 14 - OH fueron

ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
11.6.12.16

ESV

1,3 y 0,48 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. La vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fueron de aproximadamente 5,3 y 7,7 horas respectivamente. Con dosis de 1 g diario de claritromicina de liberación prolongada (2 comprimidos de 500 mg), la concentración plasmática máxima a estado constante para claritromicina y su metabolito hidroxilado promedió 2,4 $\mu\text{g/ml}$ y 0,67 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. La vida media de la droga madre a la dosis de 1 g fue aproximadamente 5,8 hs., mientras que el nivel del metabolito fue aproximadamente 8,9 hs. La $T_{\text{máx}}$ para las dosis de 500 mg y 1 g fue aproximadamente de 6 hs. A estado constante, los niveles de 14 - hidroxclaritromicina no aumentaron proporcionalmente con la dosis de claritromicina, y la vida media aparente de claritromicina y su metabolito tendieron a ser más prolongadas con 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 la N - desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado con el aumento de la dosis.

La claritromicina y su metabolito 14 - OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales excepto el SNC (solamente 1 - 2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con barrera hematoencefálica normal). Las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado donde la relación tejido / plasma fue de 10 a 20.

Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y tejidos gástricos son superiores cuando claritromicina es coadministrado con omeprazol que cuando es administrada sola.

Insuficiencia hepática: no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del estado estacionario y el clearance sistémico de la claritromicina entre individuos normales y pacientes con disfunción hepática. En cambio, las concentraciones de estado estacionario 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 estacionario comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes.

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal.

Ancianos: los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado tras la administración de claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Infecciones por Mycobacterium avium: las concentraciones de estado estacionario de claritromicina y 14-hidroxi claritromicina después de la administración de dosis usuales de claritromicina a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en individuos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones micobacterianas, las concentraciones de claritromicina

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
4.12.10.018

ESV

fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en individuos normales.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis usual recomendada es 1 comprimido de liberación prolongada de 500 mg por día con las comidas. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 2 comprimidos por día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, dependiendo de la patología a tratar (neumonía intrahospitalaria, sinusitis, etc).

No utilizar en pacientes con compromiso renal significativo (clearance de creatinina inferior a 30 ml / min). En estos pacientes se recomienda el empleo de comprimidos de liberación inmediata (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

Insuficiencia hepática: en pacientes con moderado o severo compromiso hepático, pero con función renal normal, no se requiere ajuste de la dosificación.

Ancianos, con función renal normal: no se requiere ajuste de dosis.

Modo de administración:

La claritromicina puede ser tomada con o fuera de las comidas y puede ingerirse con leche. No partir ni masticar los comprimidos.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes hipersensibles a la claritromicina, etromicina o a otros macrólidos. Pacientes con antecedentes de ictericia colestática o disfunción hepática asociadas al uso previo de claritromicina. Pacientes que se encuentran recibiendo concomitantemente terfenadina, pimozida, astemizol, cisapride, ranolazina, ticagrelor o ergotamina/dihidroergotamina. Pacientes con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min. Pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes* y fibrilación ventricular, o en condiciones pro-aritmicas en curso como hipokalemia o hipomagnesemia. Pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático tratados concomitantemente con colchicina.

ADVERTENCIAS

Se ha registrado colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo los macrólidos, la cual puede variar de leve a severa. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora colónica normal y puede favorecer la proliferación de clostridios. Una toxina producida por *C. difficile* sería la causante principal de la colitis asociada a antibióticos. Deberá considerarse este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea con posterioridad a la administración de agentes antibacterianos. Después de establecido este diagnóstico, deberán tomarse medidas adecuadas. Los casos leves en general responden a la suspensión del antibiótico. Los moderados a severos requieren aporte de líquidos y fluidos, suplemento proteico y un antibacteriano efectivo sobre el agente etiológico mencionado.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

4962



Insuficiencia hepática y renal: la claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón, en consecuencia, deberá administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática y en aquellas con disfunción renal moderada a severa.

Ancianos: los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , ABC de claritromicina y de 14 – hidroxí claritromicina) en gerontes son superiores a los observados en adultos jóvenes sanos. Estos cambios se correlacionan con la disminución en las funciones hepática y renal asociadas con la edad. En ensayos clínicos, los pacientes ancianos no tuvieron mayor incidencia de efectos que los pacientes jóvenes. En ancianos con insuficiencia renal y hepática severa deberá considerarse un ajuste de dosis.

En pacientes con deterioro renal o hepático está contraindicado el uso concomitante de claritromicina y colchicina (Véase **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas** -).

Embarazo y lactancia: no se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia. Estudios con claritromicina en distintas especies animales han demostrado efectos adversos sobre la evolución de la preñez y / o el desarrollo embrio-fetal en dosis que produjeron niveles plasmáticos 2 a 17 veces los niveles alcanzados en tratamientos humanos con las máximas dosis recomendadas (dosis que son claramente tóxicas en la madre). La claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de claritromicina en pacientes pediátricos menores de 6 meses no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas

Teofilina / Carbamazepina: la administración conjunta de claritromicina con teofilina o carbamazepina se ha asociado al aumento de las concentraciones séricas de estas drogas. Se sugiere el control de los niveles séricos de estas drogas cuando se asocien con claritromicina.

Verapamilo, amlodipina, diltiazem y otros fármacos bloqueantes de canales de calcio: se han observado casos de hipotensión, bradicardia y acidosis láctica en pacientes tratados con estas drogas y concomitante.

Anticoagulantes orales: el uso simultáneo de claritromicina y anticoagulantes orales en la práctica clínica ha sido asociado con un aumento del efecto anticoagulante. Se recomienda un cuidadoso control del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con ambas drogas.

Digoxina: la administración conjunta con claritromicina conduce a niveles de digoxina elevados. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de digoxina.

Cisapride: se han informado elevación de los niveles plasmáticos de cisapride en pacientes que reciben en forma concomitante claritromicina y cisapride. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, torsade de pointes y fibrilación ventricular. Se han observado efectos similares en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina y pimozida. (Véase **CONTRAINDICACIONES**)

Terfenadina / Astemizol: se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

ESV

tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, *torsade de pointes* y fibrilación ventricular (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

Con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Colchicina: la colchicina es un sustrato del CYP3A y de la glicoproteína-P. La claritromicina, al igual que otros macrólidos, inhibe el CYP3A y la glicoproteína-P, pudiendo conducir a niveles incrementados de colchicina. En pacientes con función hepática y renal normal, la dosis de colchicina debe ser reducida si la co-administración es necesaria. Se recomienda el monitoreo de los pacientes en busca de síntomas clínicos de toxicidad por colchicina. Se han descrito reportes post-comercialización de toxicidad por colchicina en pacientes tratados concomitantemente con claritromicina, especialmente en pacientes ancianos y en algunos casos con insuficiencia renal. La administración conjunta de claritromicina y colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

Omeprazol: la administración de 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con omeprazol 40 mg diarios en sujetos sanos incrementó las concentraciones de omeprazol en el estado estacionario.

Ranitidina citrato de bismuto: la administración concomitante de ranitidina citrato de bismuto con claritromicina, puede aumentar la concentración plasmática de ranitidina, bismuto y 14-hidroxi-claritromicina.

Zidovudina: la administración oral concomitante de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado estacionario de la zidovudina. Se recomienda distanciar la toma de ambas drogas como mínimo 4 hs.

Didanosina: la administración simultánea de claritromicina y didanosina a 12 pacientes adultos infectados con HIV resultó en cambios en la farmacocinética de didanosina estadísticamente no significativos.

Ritonavir: se ha demostrado que la administración concomitante de ritonavir provoca un incremento de 77 % en el ABC de claritromicina y un 100 % de disminución en el ABC de 14-hidroxi-claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no es necesaria ninguna reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con compromiso renal, deberán considerarse los siguientes ajustes posológicos: CLcr entre 30 y 60 ml/min, la dosis de claritromicina será reducida un 50 %, CLcr menor de 30 ml/min, la dosis será reducida en un 75 %. Dosis de claritromicina mayores a 1 g no deberán administrarse concomitantemente con ritonavir.

Atazanavir: tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe una evidencia de interacción medicamentosa bidireccional. Tras la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día), el ABC de claritromicina y de atazanavir aumenta un 94% y 28% respectivamente; por lo tanto, cuando se administran conjuntamente, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Dado que las concentraciones de 14-hidroxi-claritromicina se reducen significativamente (un 70%) cuando la claritromicina se administra junto con atazanavir, debe considerarse un tratamiento antibacteriano alternativo para infecciones por *Mycobacterium avium*. No deben

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

2016

ESV

administrarse dosis de claritromicina mayores a 1000 mg por día concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

Saquinavir: tanto la claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. Tras la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos, se observó que el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de saquinavir en el estado estacionario aumentaron un 177% y 187% respectivamente en comparación con la administración de saquinavir solo. El ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de claritromicina aumentaron un 45% y 39% respectivamente, mientras que el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de 14-hidroxi-claritromicina disminuyeron un 24% y 34% respectivamente, en comparación con la administración de claritromicina sola. No es necesario ajustar la dosis de claritromicina cuando se administra junto con saquinavir en pacientes con función renal normal.

Etravirina: la administración concomitante de claritromicina y etravirina puede disminuir la exposición a claritromicina.

Drogas metabolizadas por el sistema citocromo P 450: como con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben concomitantemente drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (warfarina, alcaloides del ergot, triazolam, midazolam, lovastatin, disopiramida, ciclosporina, alprazolam, cilostazol, metilprednisolona, pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafil, tacrolimus, alfentanilo, vinblastina, bromocriptina, carbamazepina) puede estar asociado con elevaciones en los niveles de estas drogas. No se recomienda la co-administración de los mencionados fármacos con claritromicina.

El uso concomitante de inductores de CYP3A como fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína, valproato, rifampicina, efavirenz, nevirapina, rifabutina, rifapentina y carbamazepina puede aumentar el metabolismo de claritromicina reduciendo la eficacia del tratamiento. Se sugieren controles séricos de los niveles de inductores de CYP3A, ya que pueden verse incrementados debido al efecto inhibitorio de la claritromicina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: como otros macrólidos la claritromicina eleva las concentraciones de estas drogas (ejemplo: lovastatin, simvastatin, atorvastatin). Ha habido raros reportes de rabdomiolisis en pacientes tratados con estas drogas concomitantemente (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

Hipoglucemiantes orales / Insulina: el uso concomitante de claritromicina con hipoglucemiantes orales y/o insulina pueden producir hipoglucemia. Se recomienda el monitoreo de glucemia.

Antiarrítmicos: durante la administración concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida se reportaron torsades de pointes. En consecuencia, se recomienda la realización de electrocardiogramas durante el tratamiento concomitante y el monitoreo de la concentración plasmáticas de estas drogas.

Ergotamina / Dihidroergotamina: la coadministración de claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina se asoció con ergotismo agudo caracterizado por vasoespasmo e isquemia en las extremidades y otros tejidos incluyendo el SNC. En consecuencia, el tratamiento concomitante de claritromicina y estas drogas se encuentra contraindicado (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.415



BALIARDA S.A.

Triazolobenzodiazepinas y benzodiazepinas: durante el tratamiento concomitante de claritromicina y triazolam o midazolam se observó una disminución del clearance de las benzodiazepinas y el consecuente incremento de sus efectos farmacológicos. Asimismo se reportaron efectos sobre el SNC (ej. somnolencia y confusión) durante el tratamiento concomitante de claritromicina y triazolam. Se observó que cuando una dosis única de midazolam se administró conjuntamente con claritromicina (500 mg dos veces al día durante 7 días), el ABC de midazolam aumentó 174% y 600% tras la administración intravenosa y oral de midazolam, respectivamente. Cuando se administra conjuntamente claritromicina con midazolam por vía oral, se debe anticipar la posible prolongación y aumento de intensidad de los efectos de midazolam, por lo que se requiere realizar un ajuste de la dosis. Debe considerarse ajustar la dosis cuando se co-administran triazolam o alprazolam con claritromicina. De las benzodiazepinas que no son metabolizadas por CYP3A (por ejemplo, temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable una interacción de importancia clínica con claritromicina.

Inhibidores de fosfodiesterasa como sildenafil, tadalafil y vardenafil: los inhibidores de fosfodiesterasa son metabolizados por la vía CYP3A, la claritromicina puede inhibir esta vía por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Tolterodina: la vía primaria del metabolismo de tolterodina es CYP2D6, en las poblaciones carentes de esta vía (metabolizadores lentos), el metabolismo se realiza a través de la CYP3A. La inhibición de la vía CYP3A por efecto de la administración de claritromicina provoca un aumento significativo de la concentración plasmática de tolterodina, por lo que puede ser necesario reducir la dosis cuando se administra claritromicina.

Itraconazol: tanto la claritromicina como el itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, por lo que podrían dar lugar a una interacción medicamentosa bidireccional cuando se administran de forma concomitante. La claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol, mientras itraconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de claritromicina. Los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser supervisados para detectar signos o síntomas de reacciones adversas.

Fluconazol: la administración concomitante de 200 mg de fluconazol / día y 500 mg de claritromicina dos veces al día en 21 voluntarios sanos condujo a un incremento en el ABC y C_{min} en el estado estacionario de claritromicina del 18 % y 33 %, respectivamente. La concentración en el estado estacionario de 14-hidroxi-claritromicina no se vio afectada por la administración concomitante de fluconazol.

Aminoglucósidos: se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina con drogas ototóxicas, especialmente con aminoglucósidos.

REACCIONES ADVERSAS

Habitualmente la claritromicina es bien tolerada y los efectos adversos son leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente reportados en adultos luego de la administración de comprimidos conteniendo claritromicina son de tipo gastrointestinal: diarrea (6%), alteración del gusto (7%) y náuseas (8%).

ESV

ALEJANDRO SARAFOLU
Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.S. 14.076

En estudios realizados a pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica y sinusitis maxilar aguda, se reportaron eventos adversos gastrointestinales en una proporción similar de pacientes que se medicaron con comprimidos de liberación inmediata o de liberación prolongada; sin embargo, los pacientes tratados con comprimidos de liberación prolongada informaron síntomas gastrointestinales significativamente menos intensos en comparación al grupo al que se le administró comprimidos de liberación inmediata. Comparativamente, los pacientes tratados con comprimidos de liberación prolongada abandonaron en menor medida el tratamiento de forma prematura, en interrupciones relacionadas a trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas post-comercialización:

Ocasionalmente se ha reportado disfunción hepática, incluyendo elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser severa y es usualmente reversible. En muy raras circunstancias se ha observado insuficiencia hepática con evolución fatal y generalmente ha estado asociada con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.

Otros efectos adversos observados tras la administración oral de claritromicina fueron:

Piel y alergia: rush, hiperhidrosis, prurito, urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia, y síndrome de Stevens – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos, ansiedad, insomnio y pesadillas, hasta confusión, alucinaciones, psicosis, cambios del comportamiento, depresión, convulsiones, despersonalización, desorientación, comportamiento maníaco, tinnitus, temblor y vértigo; estos eventos usualmente se resuelven con la discontinuación de la droga.

Sentidos: pérdida auditiva, usualmente reversible al suspender el tratamiento; alteración del sentido del olfato, usualmente unido a perversión del gusto.

Cardiovasculares: como con otros macrólidos, la claritromicina se ha asociado con prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y *torsade de pointes*.

Hepáticos: ocasionalmente hepatitis colestática y/o hepatocelular severa y generalmente reversible, con o sin ictericia. En raras ocasiones, disfunción hepática fatal generalmente asociada a drogas concomitantes y/o enfermedades subyacentes serias.

Gastrointestinales: glositis, estomatitis, moniliasis oral y decoloración de la lengua, decoloración de dientes (reversible usualmente con una limpieza dental realizada por un odontólogo), anorexia, vómitos, pancreatitis, dispepsia, constipación, flatulencias, eructación, sequedad bucal.

Otros: mialgia, astenia, trombocitopenia, leucopenia y neutropenia y nefritis intersticial.

Ha habido casos aislados de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

Alteraciones de Laboratorio:

Hepáticos: elevación de TGP < 1 %, TGO < 1 %; gamma GT < 1 %, fosfatasa alcalina < 1 %, LDH < 1 %, bilirrubina total < 1 %.

Hematológicos: leucopenia (< 1 %), prolongación del tiempo de protrombina (1 %).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
14.01.15

4962



Renales: elevación del nitrógeno ureico (4 %), creatina sérica elevada (< 1 %).

Los datos de γ GT, fosfatasa alcalina y tiempo de protrombina provienen de estudios en adultos solamente.

Pacientes Inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas 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 y 2 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 sequedad bucal.

En base a este criterio, alrededor del 2 – 3 % de los pacientes inmunodeprimidos que recibieron 1 ó 2 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. Se observó una incidencia levemente mayor de valores anormales en pacientes que recibieron 4 g diarios en todos los parámetros, excepto en el recuento leucocitario.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de claritromicina puede asociarse a síntomas gastrointestinales (como: dolor abdominal, náuseas, vómitos). Tras la ingestión de 8 g de claritromicina un paciente con antecedentes de trastorno bipolar manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia.

Las reacciones alérgicas asociadas a la sobredosis de claritromicina deben tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y con medidas generales de soporte. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal carecen de utilidad para la remoción de claritromicina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital. Posadas (TE. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Envases con 4, 7, 8, 12, 14 y 16 comprimidos de liberación prolongada.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.

Conservación: Mantener a una temperatura no superior a 30° C. Proteger de la luz y de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 48.968

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

ESV