



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-29714777-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-29714777-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO SA solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CLARITROMICINA PHARMAVIAL / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLARITROMICINA 250 mg, 500 mg; POLVO PARA RECONSTITUIR / CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml, 250 mg / 5 ml y POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE IV / CLARITROMICINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 53.399.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CLARITROMICINA PHARMAVIAL / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLARITROMICINA 250 mg, 500 mg; POLVO PARA RECONSTITUIR / CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml, 250 mg / 5 ml y POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE IV / CLARITROMICINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-31712838-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.– Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.399, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-29714777-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.22 18:59:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.22 19:00:24 -03:00

CLARITROMICINA PHARMAVIAL
CLARITROMICINA

CLARITROMICINA PHARMAVIAL
Comprimidos Recubiertos 250 y 500
CLARITROMICINA 250 mg y 500 mg

CLARITROMICINA PHARMAVIAL
Polvo para reconstituir 125 y 250 cada 5 ml
CLARITROMICINA 125 mg/5 ml y 250 mg / 5 ml

CLARITROMICINA PHARMAVIAL
Polvo liofilizado para Inyectable IV
CLARITROMICINA 500 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina


COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **CLARITROMICINA PHARMAVIAL** 500 contiene

Claritromicina	500 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	85 mg
Almidón glicolato sódico	44 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	150 mg
Estearato de magnesio	8.50 mg
Laurilsulfato sódico	12 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	1000 mg
Eudragit E100	4.0 mg
Talco	2 mg
Polietilenglicol 6000	0.8 mg
Dióxido de titanio	2.2 mg
Monoestearato de glicerilo	0.2 mg
Triacetina	0.2 mg

Cada comprimido recubierto de **CLARITROMICINA PHARMAVIAL** 250 contiene

Claritromicina	250 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	42.5 mg
Almidón glicolato sódico	22 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	75 mg
Estearato de magnesio	4.25 mg
Laurilsulfato sódico	6 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	500 mg
Eudragit E100	2.0 mg
Talco	1 mg
Polietilenglicol 6000	0.4 mg
Dióxido de titanio	1.1 mg
Monoestearato de glicerilo	0.1 mg
Triacetina	0.1 mg


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A
APODERADO

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Cada 5 ml suspensión reconstituida de **CLARITROMICINA PHARMAVIAL 250** Polvo para reconstituir contiene

Claritromicina	250 mg
Polisorbato 80	0.0025 g
Veegum HV	0.015 g
Methocel E15P	0.020 g
Fosfato disodico	0.028 g
Esencia artificial de banana	0.001 g
Sacarosa c.s.p.	2.0 g

Cada 5 ml suspensión reconstituida de **CLARITROMICINA PHARMAVIAL 125** Polvo para reconstituir contiene

Claritromicina	125 mg
Polisorbato 80	0.0025 g
Veegum HV	0.015 g
Methocel E15P	0.020 g
Fosfato disódico	0.028 g
Esencia artificial de banana	0.001 g
Sacarosa c.s.p.	2.0 g

Cada frasco ampolla de **CLARITROMICINA PHARMAVIAL** contiene:

Claritromicina	500 mg
Agua destilada c.s.p.	3 ml
Hidróxido de sodio 1M o ácido	
Lactobiónico	hasta pH 5.0 a 7.0

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido. Código ATC J01FA09

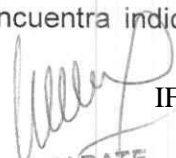
INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir CLARITROMICINA PHARMAVIAL.

CLARITROMICINA PHARMAVIAL está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones, causadas por microorganismos sensibles en adultos y adolescentes. El liofilizado para solución para perfusión está indicado siempre que se requiera un tratamiento parenteral en:

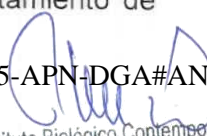
- Faringitis o amigdalitis estreptocócica: sólo en aquellos casos en los que no es posible el tratamiento de primera línea con betalactámicos o cuando se ha demostrado la sensibilidad de *Streptococcus pyogenes* a la claritromicina.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica
- Infecciones de piel y partes blandas, leves o moderadas, cuando los antibióticos betalactámicos no son apropiados.

CLARITROMICINA PHARMAVIAL - Comprimidos recubiertos - en combinación con Amoxicilina y Lanzoprazol u Omeprazol se encuentra indicada en el tratamiento de


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APDERRADO

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Página 3 de 153


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamañaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

pacientes con infección por *H. pylori* y úlcera duodenal (activa o con una historia de 5 años de úlcera) para erradicar el *H. pylori*.

La erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal.

El uso intravenoso de Claritromicina está indicado cuando la vía oral no es apropiada.

ACCION FARMACOLOGICA

Claritromicina ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad ribosomal 50s de bacterias sensibles y suprime la síntesis proteica. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de claritromicina son generalmente dos veces inferiores a las de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxi de claritromicina también posee actividad antimicrobiana. Las CIMs de este metabolito son iguales o dos veces superiores a las CIMs de la sustancia original, excepto para *Haemophilus influenzae*, en el que el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que la sustancia original.

Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquiridos frente a macrólidos son: bombas de expulsión del principio activo mediante un mecanismo activo de bombeo, producción inducible o constitutiva de una metilasa capaz de modificar la diana ribosómica, hidrólisis del macrólido mediante esterazas, mutaciones cromosómicas que alteran la subunidad 50s ribosómica.

Por lo tanto, pueden producirse resistencias cruzadas entre claritromicina y otros macrólidos y clindamicina y lincomicina. Los estafilococos meticilino-resistentes y oxacilin-resistentes (MRSA), así como *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos actualmente disponibles, así como a los macrólidos, como claritromicina.

Puntos de corte

EUCAST (Comité Europeo para las pruebas de sensibilidad microbiana) (V6.0 01-01-2016)


MICROORGANISMOS	SENSIBLE(mg/L)	RESISTENTE (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	>2
<i>Streptococcus spp</i> (grupos A,B,C,G)	≤ 0.25	>0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	>0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	>32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	>0.5

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es aconsejable consultar la información local, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (Por ejemplo, WHONET y/o datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos aerobios Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
FARMACÉUTICO


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Microorganismos anerobios Gram-negativo <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Otros microorganismos <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
Microorganismos aerobios Gram-positivos <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> Grupos A, B C, G
Microorganismos intrínsecamente resistentes Microorganismos aerobios Gram-positivos <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA
Micobacterias <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) formado por: <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium Intracellulare</i>

La producción de betalactamasas no debería tener ningún efecto sobre la actividad de claritromicina.

NOTA: la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y resistentes a la oxacilina son resistentes a claritromicina.

Helicobacter pylori

En los cultivos realizados antes del tratamiento, se aisló *H. pylori* y se aislaron MIC de claritromicina de 104 pacientes pre-tratados. De estos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con sensibilidad intermedia, y 98 pacientes tuvieron cepas sensibles. Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Claritromicina muestra actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la eficacia de la claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Streptococcus agalactiae
Streptococci (Grupo C,F,G)
Viridans group streptococci

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Microorganismos anaerobios Gram-positivos

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes


Microorganismos anaerobios Gram-negativos

Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

Borrelia burgdorferi


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamaha
Directo Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Treponema pallidum

Campylobacter

Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la claritromicina en el hombre y otros primates es un metabolito microbiológicamente activo, 14-OH-claritromicina. Este metabolito es tan activo o 1 a 2 veces menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, a excepción de *H. influenzae* contra el cual es dos veces más activo. El compuesto original y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, según cada cepa bacteriana.

Se descubrió que la claritromicina es de dos a diez veces más activa que la eritromicina en varios modelos experimentales de infección animal. Se demostró, por ejemplo, ser más efectivo que eritromicina en la infección sistémica del ratón, absceso subcutáneo del ratón y tracto respiratorio del ratón en infecciones causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*. En cobayas con infección por *Legionella* este efecto fue más pronunciado; Una dosis intraperitoneal de 1,6 mg / kg / día de claritromicina fue más efectiva que 50 mg / kg / día de eritromicina.

FARMACOCINETICA

La Claritromicina es rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de la claritromicina a partir de los comprimidos (250 mg), es de 50% aproximadamente. Los alimentos retrasan levemente su absorción, provocando un aumento en el tiempo de aparición del pico de concentración plasmática de 2 a 2,5 horas, aproximadamente y aumentan la concentración plasmática máxima (Cmax) de Claritromicina pero no afectan su biodisponibilidad.

Los alimentos no afectan la formación del metabolito activo 14-OH-Claritromicina o su Cmax en el plasma; por lo tanto Claritromicina puede ser administrado independientemente del horario de las comidas.

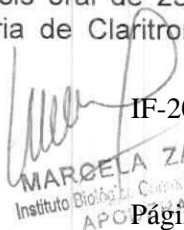
En personas en estado de no ayuno, la Cmax es alcanzada luego de 2 a 3 horas de la administración por vía oral y las concentraciones máximas en el estado estable son obtenidas dentro de los tres días y son de aproximadamente 1 a 2 µg/ml con una dosis de 250 mg cada 8 a 12 horas, y de 3 a 4 µg/ml con la dosis de 500 mg cada 8 a 12 horas.

La vida media de eliminación de Claritromicina es de 3 a 4 horas con una dosis de 250 mg administrada cada 12 horas y de 5 a 7 horas con 500 mg administrados cada 8 a 12 horas.

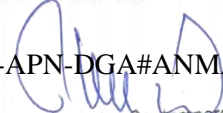
Bajo la dosificación de 250 mg por vía oral cada 12 horas, el metabolito principal, 14-OH-claritromicina, logra una concentración plasmática máxima en el estado estable, de aproximadamente 0.6 µg/ml, siendo su vida media de eliminación de 5 a 6 horas.

Bajo la dosificación de 500 mg por vía oral cada 12 horas, la concentración plasmática máxima del metabolito 14-OH-claritromicina, en el estado estable, es ligeramente mayor de 1 µg/ml, y su vida media de eliminación de 7 a 9 horas. Con cualquiera de los regímenes de dosificación anteriores, las concentraciones plasmáticas de Claritromicina y su metabolito 14-OH-claritromicina, en el estado estable, se obtienen dentro de los dos o tres días de iniciado el tratamiento.

La Claritromicina posee una farmacocinética no lineal que se observa levemente a las dosis recomendadas de 250 mg y 500 mg administradas cada 8 a 12 horas. Luego de la administración oral de 250 mg Claritromicina cada 12 horas, se encontró que la excreción urinaria fue del 20%, mientras que luego de la administración oral de 500 mg cada 12 horas fue del 30%. Luego de una dosis oral de 250 mg (125 mg/5ml) de suspensión cada 12 horas, la excreción urinaria de Claritromicina fue del 40%. El


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APOCÁLIPSO

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamañaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

aclaramiento renal de Claritromicina es independiente de la dosis y se aproxima a la tasa de filtración glomerular normal. El principal metabolito encontrado en orina es el 14-OH-claritromicina, el cual representa un 10% a 15 % adicional de la dosis tanto para los comprimidos de 250 mg como para los de 500 mg administrados cada 12 horas.

Compromiso hepático: La concentración plasmática de Claritromicina en el estado estable, en sujetos con insuficiencia hepática, no difiere de la encontrada en sujetos normales si bien la concentración plasmática del metabolito 14-OH-claritromicina es menor en los pacientes con compromiso hepático. La disminución del aclaramiento metabólico y la formación del metabolito 14-hidroxilado es, al menos parcialmente, compensada por un incremento en el aclaramiento renal de la Claritromicina en los sujetos con insuficiencia hepática, respecto de los sujetos sanos. Estos resultados permiten concluir que no es necesario ajustar la dosificación en pacientes con daño hepático moderado o severo, pero con función renal normal.

Compromiso renal: Puesto que la eliminación se produce principalmente por vía renal, la farmacocinética de la droga se verá alterada en pacientes con disfunción renal, viéndose elevados los niveles plasmáticos y la vida media tanto de la claritromicina como de su metabolito 14-hidroxilado. En estos casos se deberá realizar el ajuste de dosis adecuado.

Pacientes inmunodeprimidos: La concentración plasmática de Claritromicina y de 14-OH-Claritromicina en el estado estable, en pacientes adultos con infección por HIV, luego de la administración de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas, es similar a la observada en voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en el estado estable, observada en estos pacientes para una administración de 500 o 1000 mg de Claritromicina cada 12 horas fue de 2 a 4 µg/ml y de 5 a 10 µg/ml respectivamente.

La claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado se distribuyen rápidamente hacia los líquidos y los tejidos corporales. Por su alta concentración intracelular, las concentraciones tisulares son, por lo general, más elevadas que las concentraciones plasmáticas.

Ejemplos de concentraciones en tejidos y plasma:

Concentración (luego de 250 mg c/12 horas)		
Tipo de tejido	Tejido (µg/g)	Suero µg/ml
Amígdala	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

No existen datos disponibles acerca de la penetración en el líquido cerebroespinal.

Para niños que requieren terapia antimicrobiana, la administración de 7,7 mg/kg de Claritromicina suspensión cada 12 horas produce una concentración plasmática máxima en el estado estable de 3 a 7 µg/ml de Claritromicina y de 1 a 2 µg/ml de 14-OH-claritromicina.

La Claritromicina ingresa en el fluido del oído de niños con otitis secretoria del oído medio.

Administración concomitante de omeprazol: en un estudio llevado a cabo administrando Claritromicina 500 mg cada 8 horas en combinación con Omeprazol 40 mg una vez al día, se observó un aumento en los niveles plasmáticos de Claritromicina


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 153


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamañaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

y de 14-OH-claritromicina. A su vez también resultaron aumentadas las concentraciones de Claritromicina en el tejido gástrico y en el mucus.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis debe ser ajustada por el médico en función de la patología presente que causa la infección y a la gravedad de la misma.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y POLVO PARA RECONSTITUIR

Dosis sugeridas para el adulto:

Infección	Cada 12 horas	Duración (días)
Faringitis / Amigdalitis debida a <i>S. pyogenes</i>	250 mg	10
Sinusitis maxilar aguda debida a: <i>H. Influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	500 mg	14
Exacerbación aguda de Bronquitis crónica debida a: <i>H. Influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	500 mg 500 mg 250 mg 250 mg	7 - 14 7 7 - 14 7 - 14
Neumonía provocada por: <i>H. Influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	250 mg 250 mg 250 mg 250 mg	7 - 14 7 - 14 7 - 14 7 - 14
Infección de la piel y estructuras cutáneas no complicada causada por: <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	250 mg	7 - 14

Para la erradicación del *H. Pylori*:

Triple Terapia: CLARITROMICINA/LANZOPRAZOL/AMOXICILINA: La dosis recomendada es de 500 mg de Claritromicina, 30 mg de Lansoprazol y 1 g de Amoxicilina, cada 12 horas, por un periodo de 10 a 14 días.

Triple Terapia: CLARITROMICINA/OMEPRAZOL/AMOXICILINA: La dosis recomendada es de 500 mg de Claritromicina, 20 mg de Omeprazol y 1 g de Amoxicilina, cada 12 horas, por un periodo de 10 días.

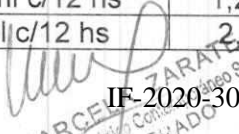
Doble Terapia: CLARITROMICINA/OMEPRAZOL: La dosis recomendada es de 500 mg de Claritromicina cada 8 horas y 40 mg de Omeprazol una vez al día.

Dosis pediátricas sugeridas:

Polvo para reconstituir: agregar la cantidad de agua necesaria para alcanzar la marca indicada en el frasco. Tapar y agitar siempre antes de usar. Guardar en la heladera hasta 14 días.

La dosis diaria recomendada es de 15 mg/Kg/día, cada 12 horas, durante 10 días.

Peso (Kg)	Cada 12 horas	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
9	62,5 mg	2,5 ml c/12 hs	1,25 ml c/12 hs
17	125 mg	5 ml c/12 hs	2,5 ml c/12 hs


 MARCELO ZARATE
 Instituto Biológico Contemporáneo SA
 APOLERADO
 IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT
 Instituto Biológico Contemporáneo
 Dr. Roberto Tamahaha
 Director Técnico
 Farmacéutico - MN: 7.711

25	187,5 mg	7,5 ml c/12 hs	3,75 ml c/12 hs
33	250 mg	10 ml c/ 12 hs	5 ml c/12 hs

Claritromicina debe ser administrada sin ajustar la dosis en presencia de disfunción hepática, si la función renal es normal. En presencia de insuficiencia renal severa (CLCr < 30 ml/min) con o sin insuficiencia hepática, la dosis deberá dividirse a la mitad o el intervalo entre dosis duplicarse.

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (Intravenoso)

La dosis recomendada en adultos es de 1 g diario dividida en dos dosis.

Dosificación en infecciones micobacterianas (*M. Avium*, *M. Intracellulare*): en infecciones diseminadas el tratamiento recomendado en adultos es de 1g/día dividido en dos dosis.

La terapéutica endovenosa puede limitarse de 2 a 5 días en pacientes críticos y deberá cambiarse a la vía oral tan pronto sea posible según criterio médico.

En presencia de insuficiencia renal severa (CLCr < 30 ml/min) con o sin insuficiencia hepática, la dosis deberá dividirse a la mitad de la dosis recomendada.

Cada dosis deberá ser perfundida una vez que se haya diluido con el diluyente intravenoso adecuado, durante un periodo de 60 minutos. No debe administrarse en bolo o por vía intramuscular.

La solución para infusión se prepara de la siguiente manera:

1. Preparar la solución inicial de CLARITROMICINA PHARMAVIAL IV agregando 10 ml de agua para inyección al frasco ampolla de 500 mg. **No utilizar ningún otro disolvente.** Cada ml de solución contiene 50 mg de Claritromicina.

El producto reconstituido deberá emplearse dentro de las 24 horas si se almacena a temperatura ambiente (25 °C) o dentro de las 48 horas si se mantiene a 5 °C.

2. El producto reconstituido (500 mg en 10 ml de agua para inyección) deberá ser incorporado a 250 ml de alguno de los siguientes diluyentes previo a su administración.

- Dextrosa al 5% en Ringer lactato
- Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0,3%
- Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0,45%
- Cloruro de Sodio al 0,9%

No se debe agregar ningún otro agente a la mezcla, sin antes haber determinado su efecto sobre la estabilidad química y física de la solución.

CONTRAINDICACIONES

Claritromicina Pharmavial está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, ya que la dosis no se puede reducir de 500 mg/día. Todas las demás formulaciones se pueden administrar en esta población de pacientes.
- Pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares o "torsades de pointes".
- Pacientes que presentan hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

MARCELA ZAR...
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Puga
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

- También está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos:
- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes".
- Ticagrelor o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.
- Midazolam oral
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizadas de forma extensa por la isoforma CYP3A4 (lovastatina o simvastatina) debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina

Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina.

ADVERTENCIAS

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes, en el tratamiento con claritromicina. Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido torsades de pointes), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT

La claritromicina no deberá ser utilizada en mujeres embarazadas excepto en circunstancias clínicas donde un tratamiento alternativo no es apropiado. Si se produce el embarazo durante la terapia con claritromicina, la paciente deberá ser advertida del potencial riesgo para el feto.

Claritromicina produce efectos adversos sobre la evolución del embarazo y/o sobre el desarrollo embrionofetal en monos, ratas, ratones y conejos a dosis que produjeron niveles plasmáticos de 2 a 17 veces mayores que los niveles alcanzados en humanos tratados con las máximas dosis recomendadas para uso humano.

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

La claritromicina se metaboliza principalmente por el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha comunicado disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace mortal. Algunos de estos pacientes podían haber tenido antecedentes de enfermedad hepática o haber estado tomando medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes para que interrumpan el tratamiento con claritromicina y acudan a su médico si desarrollan signos o síntomas de una hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o tensión abdominal.

La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la claritromicina, y puede variar en severidad desde leve hasta comprometer la vida del paciente. Por esto es importante considerar el diagnóstico de pacientes que presentan diarreas luego de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir la proliferación de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la principal causa de la "colitis asociada a antibióticos".

Luego de establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deberán iniciar las medidas terapéuticas adecuadas: los casos leves usualmente responden a la discontinuación de la droga y en los casos moderados a graves debe considerarse la implementación de un tratamiento hidroelectrolítico, suplementación proteica, y tratamiento con drogas antibacterianas clínicamente efectivas frente a la colitis causada por *C. difficile*.

Se han recibido informes de post comercialización sobre la toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, en especial en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. En algunos de estos pacientes el desenlace fue fatal. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Neumonía: Debido a la aparición de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de intensidad leve a moderada: Estas infecciones a menudo están causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y ambos pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en los que no se pueda administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, por alergias), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos únicamente son considerados para desempeñar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.

En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Debe tenerse precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la menor dosis registrada de la estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo, fluvastatina).

Agentes hipoglucemiantes orales/Insulina: El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilureas) y/o insulina puede dar lugar a una hipoglucemia significativa. Se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Relación Normalizada Internacional (RIN) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina se administra concomitantemente con warfarina. Se deberán monitorizar frecuentemente el RIN y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo concomitantemente claritromicina y anticoagulantes orales.

Claritromicina aumenta las concentraciones pico plasmáticas de Rivaroxabán, en forma potencialmente relevante para pacientes con alto riesgo de sangrado.

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT
MARCELA ZAR...
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO
Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la infección por *H. pylori* puede provocar microorganismos resistentes al medicamento. Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

PRECAUCIONES

Generales:

La Claritromicina se elimina principalmente a través de hígado y riñón. Podrá ser administrada sin previo ajuste de la dosis en pacientes con trastornos de la función hepática y con función renal normal. Si existe disfunción renal con o sin trastorno de la función hepática se deberá disminuir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzca resistencia cruzada entre Claritromicina y otros antibióticos del grupo de los macrólidos como lincomicina y clindamicina. Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad serán tratadas rápidamente mediante medidas de sostén.

Interacciones medicamentosas:

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos por interacciones farmacológicas:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina

Se ha informado de una elevación de los niveles de cisaprida en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina y cisaprida de manera simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". Similares efectos se han observado en pacientes tratados simultáneamente con pimozida y claritromicina.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

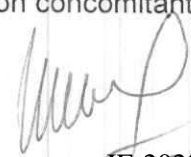
Ergotamina/dihidroergotamina

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

Midazolam oral

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el área bajo la curva (AUC) de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)


MARCELA
Instituto Biológico Contemporáneo S.A
APODERADO


Instituto Biológico Contemporáneo
Arreola Tamahaba
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

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

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:

Los fármacos inductores de isoenzima CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina y conducir a una disminución de su eficacia. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del isoenzima CYP3A, que a su vez pueden estar elevados por la inhibición del isoenzima CYP3A por la claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que los fármacos siguientes afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina, rifapentina

Los inductores fuertes del sistema metabólico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-hidroxclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14(R)-hidroxclaritromicina no se vieron significativamente afectadas 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 cada ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina, La C_{max} de la claritromicina

se incrementó en un 31%, la C_{min} en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14-hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

En pacientes con una función renal disminuida deberán considerarse ajustes de dosis similares cuando ritonavir sea empleado como un potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección inferior, interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

La co-administración de claritromicina, conocida como un inhibidor de la isoenzima CYP3A, y un medicamento principalmente metabolizado por la isoenzima CYP3A, puede estar asociada con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes tratados con sustratos del CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo del centeno, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor y ranolazina.

Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros medicamentos que se sabe que son sustratos de enzimas CYP3A, especialmente si el sustrato CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (por ejemplo, carbamazepina) y / o el sustrato es metabolizado en gran medida por esta enzima. Se pueden considerar los ajustes de la dosis y, cuando sea posible, se deben controlar estrechamente las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A en pacientes que reciban claritromicina simultáneamente. Los medicamentos o las clases de medicamentos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es exhaustiva) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenosa), omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

No se recomienda el uso de Mirabegrón junto con Claritromicina en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada.

Otros fármacos que interactúan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de "torsades de pointes" por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Por la prolongación del intervalo QT durante la co-administración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.


MARCELA ZARRAGOITIA
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO


Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Dr. Roberto Tamañaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

Ha habido informes posteriores a la comercialización, de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben vigilarse durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.

Hipoglucemiantes orales/insulina

Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina y podrían causar hipoglucemia cuando se utilizan de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (Cmax, AUC0-24 y t1/2 aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de estudios clínicos indican que hay un modesto pero estadísticamente significativo aumento ($p < 0.05$) en los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administran de forma concomitante con claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de la población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina, en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6. Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de fármacos de midazolam vía oral, podría eludir la eliminación presistémica del fármaco lo que probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de la administración de midazolam vía intravenosa. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la isoenzima CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de la isoenzima CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes de post comercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente por si aumentan los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina

La colchicina es un sustrato tanto para la isoenzima CYP3A como para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado

Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento post comercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deberán ser cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxiinosina. Cuando la claritromicina es administrada por vía intravenosa la interacción es improbable.

Fenitoína y Valproato

Ha habido informes publicados o espontáneos sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, y fármacos que se piensa que no son metabolizados por dicho enzima (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se ha informado de aumentos en los niveles plasmáticos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

MARCELA
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico – MN: 7.711

concentraciones plasmáticas de claritromicina así como las de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A, produciendo una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Los estudios de mutagénesis realizados in vitro arrojaron resultados negativos con excepción del test de aberración cromosómica el cual fue débilmente positivo en un análisis y negativo en otro. El test de Ames realizado para los metabolitos de Claritromicina también resultó negativo.

Los estudios de fertilidad y reproducción mostraron que dosis diarias de 160 mg/Kg/día (equivalente a 1.3 veces la dosis máxima recomendada en humanos) administradas a ratas no produjo efectos adversos en la fertilidad, parto, número y viabilidad de fetos. Los niveles plasmáticos en ratas luego de la administración de 150 mg/Kg/día fueron el doble de los detectados en seres humanos.

La administración de 150 mg/Kg/día de Claritromicina (2,4 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos) utilizada en estudios realizados en monos produjo un nivel plasmático equivalente al triple del detectado en seres humanos y ocasionó pérdida de embriones atribuida a la marcada toxicidad de la droga a altas dosis. En conejos, se observó pérdida fetal luego de la administración de una dosis intravenosa de 33 mg/m², la cual es 17 veces menor que el máximo propuesto para la administración diaria oral de 618 mg/m².

No se han llevado a cabo estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la Claritromicina.

Embarazo:

Efectos teratogénicos: CATEGORIA C

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. La Claritromicina se podrá administrar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto, sobre todo durante el primer trimestre de embarazo.

Lactancia:

Debido a los bajos niveles de Claritromicina y su metabolito activo en la leche materna, y que la administración directa a niños es segura, la lactancia materna es aceptable durante el tratamiento con Claritromicina. Se debe vigilar la aparición de efectos adversos en los lactantes, por posible alteración de la flora intestinal, como diarrea y candidiasis. Evidencia epidemiológica aún no confirmada, indica que podría haber mayor riesgo de estenosis pilórica hipertrófica en lactantes de madres tratadas con Claritromicina, en las primeras 2 semanas de nacimiento. Otros estudios han cuestionado esta observación.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de la Claritromicina en niños menores de 6 meses de edad no ha sido establecida. La seguridad de la Claritromicina no ha sido estudiada en niños menores de 20 meses con MAC.

Uso geriátrico:

En un estudio de estado constante en el que a ancianos sanos (65 a 81 años de edad) se les administraron 500 mg de Claritromicina cada 12 horas las concentraciones plasmáticas de Claritromicina y de 14-OH-claritromicina se vieron aumentadas en comparación con adultos jóvenes. Este cambio de la farmacocinética es paralelo a la disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes de edad avanzada con disfunción renal severa se deberá efectuar el ajuste de dosis correspondiente.

REACCIONES ADVERSAS**a. Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas frecuentes y más frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto en adultos como en la población pediátrica, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y coinciden con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

La lista siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia post comercialización con los polvos para solución para inyección. Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 < 1/10); poco frecuente (>1/1000 < 1/100) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia post comercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

Órgano o Sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Infecciones e infestaciones			Celulitis, candidiasis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastorno del sistema inmunitario			Reacción anafiloide,	Reacción anafiláctica,

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
AFIDERADO

Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

			hipersensibilidad	angioedema
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensueños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea	Pérdida de conciencia, disquinesia, mareo, somnolencia, temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia.
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT, extrasístoles, palpitaciones	Torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.
Trastornos vasculares		Vasodilatación		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, embolia pulmonar.	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis, gastritis, estomatitis, glositis, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes.
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Incremento de alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa, prurito, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rigidez musculoesquelética	Miopatía
Trastornos renales y			Aumento de la	Insuficiencia renal,

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

MARCELA ZARATE
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
 Página 19 de 153

Instituto Biológico Contemporáneo
 Dr. Roberto Tamahaha
 Director Técnico
 Farmacéutico - MN: 7.711

urinarios			creatinina sérica, aumento de la urea sérica	nefritis intersticial.
Exploraciones complementarias			Proporción albumina-Globulina anormal	Aumento de la razón normalizada internacional, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina.
Reacciones adversas reportadas con el uso de la solución inyectable				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la aplicación.	Flebitis en el lugar de la inyección	Dolor en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección	Astenia	

c. Descripción de reacciones adversas específicas

Flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción venosa e inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos de los casos de rabdomiólisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol.

Se han obtenido en la etapa post comercialización casos de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej. somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

d. Poblaciones pediátricas

No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para la formulación de claritromicina intravenosa en pacientes menores de 18 años. Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

e. Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA y en otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica (SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADA

Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Técnico
Farmacéutico - MN: 7.711

los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los leucocitos.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011 (4962-6666 / 2247).

-Hospital A. Posadas: 011 (4654-6648 / 4658-7777).

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Los informes indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió ocho gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados apreciablemente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, la claritromicina intravenosa (polvo para concentrado para solución para perfusión) deberá ser interrumpida, a la vez que se deberán instalar las medidas de soporte adecuadas.

PRESENTACIONES

CLARITROMICINA PHARMAVIAL 250 mg y 500 mg comprimidos recubiertos; se presenta en envases conteniendo 8 - 16 y 500 comprimidos, estos últimos para envases exclusivos en hospitales

CLARITROMICINA PHARMAVIAL 125 mg y 250 mg: polvo para reconstituir, se presenta en envases de 60 y 100 ml de suspensión a obtenerse luego de la reconstitución.

CLARITROMICINA PHARMAVIAL 500 mg: polvo liofilizado para Inyectable, se presenta en 1 y 50 frascos ampolla siendo la última de Uso Exclusivo hospitalario.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en lugar oscuro y seco a una temperatura inferior a 30°C.

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


MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud
Certificado N° 53.399

Fecha de última revisión: 17/03/2020

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Chivilcoy 304 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Roberto Tamahaha – Farmacéutico


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APCDERADO


Instituto Biológico Contemporáneo
Dr. Roberto Tamahaha
Director Farmacéutico
Farmacéutico – MN: 7.711

IF-2020-30013605-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-29714777 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 10:29:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.13 10:28:24 -03:00