



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **2140**

BUENOS AIRES, 07 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003147-12-4 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma SAVANT PHARM S.A., solicita autorización para el cambio de fórmula y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto denominado SOFERAX / CLARITROMICINA forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 125 mg de Claritromicina) 0,4545 g - CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 250 mg de Claritromicina) 0,909 g; inscripta bajo el Certificado N° 53.521.

Que lo solicitado se encuadra en los términos legales de la Ley N° 16.463, Decreto Reglamentario N° 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros.: 1.890/92 y 177/93.

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

Que existe en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2140**

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.

Que a fojas 225 obra el informe técnico favorable del INAME.

Que a fojas 227 obra el informe favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que la presente se dicta en base a las atribuciones conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

δ EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A., el cambio de fórmula, para el producto SOFERAX / CLARITROMICINA forma farmacéutica: PÓLVO PARA SUSPENSION ORAL, CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 125 mg de Claritromicina) 0,4545 g - CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 250 mg de Claritromicina) 0,909 g; según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

δ



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 2140

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A., el cambio de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SOFERAX / CLARITROMICINA forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 125 mg de Claritromicina) 0,4545 g - CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 250 mg de Claritromicina) 0,909 g, aprobada por Certificado Nº 53.521 y Disposición Nº 0299/07, cuyos textos constan de fojas 51 a 62, 67 a 78 y 83 a 94, para los prospectos y de fojas 63 a 66, 79 a 82 y 95 a 98, para los rótulos.

ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0299/07 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 62 y los rótulos autorizados por las fojas 63 a 66, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 4º. - 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 Nº 53.521 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **2140**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003147-12-4

DISPOSICION N° **2140**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **2140** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.521 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SAVANT PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SOFERAX / CLARITROMICINA forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 125 mg de Claritromicina) 0,4545 g - CLARITROMICINA GRANULOS 27,5 % (equivalente a 250 mg de Claritromicina) 0,909 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0299/07.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-014432-02-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nueva Fórmula	Polvo para suspensión oral 125 mg/5ml: Cada 5 ml de suspensión oral contiene: Claritromicina 125,000 mg, Dióxido de titanio 0,050 g, Carboximetilcelulosa sódica 0,020 g, Esencia de dulce de	Polvo para suspensión oral 125 mg/5 ml: Cada 5 ml de suspensión oral contiene: Claritromicina gránulos 27.5% (equivalente a 125 mg de Claritromicina)* 0,4545 g, Dióxido de titanio 0,050 g, Carboximetilcelulosa sódica 0,020 g, Esencia de dulce de leche polvo



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

	<p>leche de leche polvo 0,150 g, Esencia crema polvo 0,030 g, Azúcar c.s.p. 3,300 g, Ciclamato de sodio 0,050 g, Benzoato de sodio 0,025 g.-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p><u>Polvo para suspensión oral 250 mg/5 ml:</u> Cada 5 ml de suspensión oral contiene: Claritromicina 250,000 mg, Dióxido de titanio 0,050 g, Carboximetilcelulosa sódica 0,020 g, Esencia de dulce de leche polvo 0,150 g, Esencia crema polvo 0,030 g, Azúcar c.s.p. 3,300 g, Ciclamato de sodio 0,050 g, Benzoato de sodio 0,025 g.-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p>0,150 g, Esencia crema polvo 0,030 g, Azúcar c.s.p. 3,300 g, Acesulfame potásico 0,042 g, Benzoato de sodio 0,025 g.-----</p> <p>-----</p> <p><u>*Composición</u> <u>Claritromicina Gránulos</u> <u>cada 0,4545 g:</u> Claritromicina 0,125 g, Hidroxipropilmetilcelulosa 0,0159 g, Almidón 0,15453 g, Acrycoat L 30 D 55 0,15907 g.-----</p> <p><u>Polvo para suspensión oral 250 mg/5 ml:</u> Cada 5 ml de suspensión oral contiene: Claritromicina gránulos 27.5 % (equivalente a 250 mg de Claritromicina)** 0,909 g, Dióxido de titanio 0,050 g, Carboximetilcelulosa sódica 0,020 g, Esencia Dulce de leche polvo 0,150 g, Esencia crema polvo 0,030 g, Azúcar c.s.p. 3,300 g, Acesulfame potásico 0,042 g, Benzoato de sodio 0,025 g.-----</p> <p><u>**Composición</u> <u>Claritromicina Gránulos</u> <u>cada 0,909 g:</u> Claritromicina 0,250 g, Hidroxipropilmetilcelulosa 0,0318 g, Almidón 0,3091 g, Acrycoat L 30 D 55 0,3181 g.-----</p>
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0299/07.-	Rótulos de fs. 63 a 66, 79 a 82 y 95 a 98, corresponde desglosar de



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

		fs. 63 a 66. Prospectos de fs. 51 a 62, 67 a 78 y 83 a 94, corresponde desglosar de fs. 51 a 62.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SAVANT PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.521 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....07 ABR 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003147-12-4

DISPOSICIÓN N° **2140**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
 Sub Administrador Nacional
 A.N.M.A.T.

8. PROYECTO DE TEXTO PARA PROSPECTO

2140



**SOFERAX
CLARITROMICINA**

Polvo para suspensión oral 125 mg cada 5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:
Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 125 mg de claritromicina)..... 0,4545 g
Excipientes: Dióxido de titanio 0,050 g; carboximetilcelulosa sódica 0,020 g; esencia dulce de leche polvo 0,150 g; esencia crema polvo 0,030 g; azucar c.s.p. 3,30 g; acesulfame potásico 0,042 g; benzoato de sodio 0,025g.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %
Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55 35 %.

Acción Terapéutica:

Antibiótico macrólido semisintético de amplio espectro.

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones leves a moderadas producidas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Faringitis/amigdalitis, debidas a *Streptococcus pyogenes*

Neumonía debida a *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, o *Chlamydia pneumoniae*

Sinusitis maxilar aguda, debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*

Otitis media aguda, debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*

Infecciones no complicadas de piel y faneras producidas por *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*

Características Farmacológicas:

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión de las subunidades ribosomales 50S de los microorganismos susceptibles dando como resultado la inhibición de la síntesis proteica. La claritromicina ha demostrado una actividad *in vitro* contra una gran variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos y gramnegativos; así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA).

Adicionalmente, el 14-hidroxiclaritromicina, principal metabolito de la claritromicina, también tiene actividad antimicrobina. Este metabolito es dos veces mas activo que la sustancia intacta contra *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, para el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) aislado, el 14-hidroxiclaritromicina es 4 o 7 veces menos activo que la claritromicina. El significado clínico de ésta actividad contra el complejo *Mycobacterium avium* es desconocido.

La claritromicina ha demostrado actividad, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos: (ver **Indicaciones y Uso**)

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

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

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

Micobacterias: complejo *Mycobacterium avium* (CMA) que comprende *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL ROGETTO
FARMACEUTICO (M.P. 6121)
DIRECTOR TECNICO

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

La producción de betalactamasas no tendrá efectos sobre la actividad de la claritromicina. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus* meticilino y oxacilino resistentes son resistentes a la claritromicina.

Farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos en el hombre son los siguientes: la claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es, aproximadamente, del 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20. A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 o 3 mg/ml con una dosis de 500 mg cada 12 horas. Cuando se realizó el ensayo microbiológico, los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina. Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 mg/ml para claritromicina y 0,6 mg/ml para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 mg/ml y 0,83-0,88 mg/ml, respectivamente. La vida media oscila de 3 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg la vida media fue de 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 para el metabolito. En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado.

Después de la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38% de la dosis se excreta por vía urinaria y el 40% se elimina por heces. Alrededor del 18% se excreta por orina sin modificar. En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal. Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de la claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias: El comportamiento farmacocinético de la claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales y la vida media se prolongó. En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día-2.000 mg/día, en dos dosis, las concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 mg/ml y 5-10 mg/ml, respectivamente. Estos datos son consistentes con la farmacocinética no lineal de claritromicina.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*: En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg, 3 veces al día, y omeprazol 40 mg, una vez al día, se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo. Con este régimen de tratamiento las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol. En equilibrio estacionario, las concentraciones de claritromicina en la mucosa gástrica, a las 6 horas de la administración de la dosis, fueron 25 veces superiores cuando se administró claritromicina con omeprazol que cuando se administró claritromicina sola. La concentración de claritromicina en tejido gástrico también fue 2 veces superior.

Toxicidad: La dosis letal media de claritromicina fue mayor de 5 g/kg en estudios realizados en ratas y ratones. Los perros fueron los animales más sensibles a claritromicina, tolerando 50 mg/kg/día durante 14 días, 10 mg/kg/día durante 1 a 3 meses y 4 mg/kg/día durante 6 meses sin efectos adversos. El primer órgano dañado por las dosis tóxicas fue el hígado en todas las especies. El desarrollo de hepatotoxicidad se detectó muy pronto en todas las especies por el aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La interrupción del tratamiento normalmente dio como resultado la vuelta a los valores normales. En los estudios de teratogénesis

2140



y mutagénesis no se ha observado ninguna evidencia de teratogenicidad ni potencia] mutagénica para claritromicina.

Posología y Forma de Administración

Preparación de la suspensión: agregar agua hasta la flecha y agitar enérgicamente. Volver a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la flecha y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. La concentración de claritromicina en la suspensión reconstituida es de 125mg por cada 5ml. Conservar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y emplear dentro de los 14 días. No refrigerar. Agitar bien antes de cada uso. La suspensión reconstituida puede ser tomada con o alejada de las comidas.

Guía sugerida para determinar la dosificación (basada en el peso corporal)

Calculada en base a 7,5 mg/kg de peso corporal		
Peso (Kg)	Dosis (c/12 hs)	125 mg/5ml
9	62,5 mg	2,5 ml
17	125 mg	5 ml
25	187,5 mg	7,5 ml
33	250 mg	10 ml

La claritromicina puede ser administrada en presencia de insuficiencia hepática, sin ajustar la dosis, en aquellos casos en que la función renal es normal. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), con o sin compromiso hepático coexistente, la dosis debe ser reducida a la mitad o prolongar los intervalos entre las mismas.

Infecciones micobacterianas: Aunque existen pocos datos del uso de claritromicina en niños con infecciones producidas por micobacterias, la dosis recomendada sería de 7,5 mg/kg dos veces al día.

El tratamiento con claritromicina puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico demostrable.

Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, eritromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a cualquiera de los componentes de la formulación

La claritromicina puede ocasionar, muy raramente, serias reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico.

No ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia. El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La claritromicina se excreta por la leche materna.

Pacientes con anomalías cardíacas preexistentes que reciban terfenadina (arritmia, bradicardia, prolongación del intervalo QT, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva) o disturbios electrolíticos.

También está contraindicado en pacientes en tratamiento simultáneo con cisaprida, pimozida o astemizol.

Advertencias

La claritromicina puede ocasionar, muy raramente, serias reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico.

No ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

La claritromicina no debería utilizarse durante el embarazo excepto en circunstancias clínicas donde ninguna alternativa terapéutica es apropiada. Si el embarazo ocurre mientras se está administrando esta droga, la paciente debería ser informada de los potenciales riesgos para el feto. La claritromicina ha demostrado efectos adversos en el resultado del embarazo y/o desarrollo fetal en monos, ratas, ratones y conejos con dosis que determinaron concentraciones plasmáticas de 2 a 17 veces superiores a las alcanzadas en humanos tratados con la dosis máxima recomendada.

El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La claritromicina se excreta por la leche materna.

Debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica, este fármaco no debería utilizarse para la terapia de procesos infecciosos que comprometan el sistema nervioso central. Como cualquier

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

agente antimicrobiano, su empleo indiscriminado o durante tiempo prolongado, puede inducir el desarrollo de gérmenes no sensibles. En estos casos debe interrumpirse la administración de claritromicina y efectuar el tratamiento adecuado de los gérmenes responsables (p.ej.: *C. difficile*). La claritromicina se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas: la producción de metabolitos activos puede estar reducida en estos pacientes. No obstante no se recomiendan reducciones en la dosis en estos casos. El fármaco se elimina por vía renal y, por tanto deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción renal, reduciéndose la dosis. De igual forma, la claritromicina se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales. En efecto su interferencia con la flora intestinal puede ocasionar una superproducción de *Clostridium difficile* cuya toxina es la responsable de la colitis asociada a los antibióticos. Los pacientes que desarrollan colitis durante un tratamiento con este fármaco deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de colitis pseudomembranosa. Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, iniciar las medidas terapéuticas: los casos leves en general responden a la simple suspensión del fármaco. En casos moderados a severos debe considerarse la implementación de tratamiento hidroelectrolítico, suplementación proteica y tratamiento con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra la colitis por *C. difficile*. Como ocurre con otros antibióticos, puede producirse candidiasis durante el tratamiento con claritromicina.

Los pacientes con riesgo de prolongaciones del intervalo QT y que tomen medicamentos que puedan afectar este parámetro metabolizados por el citocromo P450 3A4 deberán ser vigilados. Cuando la claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *M. avium*, debe realizarse una audiometría en los pacientes, previa al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas.

Precauciones

Deberá observarse precaución cuando se administra este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática y renal. Se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Embarazo y lactancia: la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida. La claritromicina se excreta en leche materna.

Uso en geriatría: un estudio que comparó ancianos sanos (65 a 81 años) con adultos jóvenes sanos demostró que el primer grupo presentaba concentración sérica máxima y área bajo la curva de claritromicina y de su metabolito 14-hidroxi mayores. En otros ensayos clínicos, los ancianos no mostraron mayor cantidad de efectos adversos comparado con pacientes jóvenes. Se debe considerar un ajuste de la dosis en pacientes añosos con compromiso de la función renal.

Interacciones medicamentosas: En los estudios clínicos realizados se ha observado que hay un incremento de los niveles séricos de teofilina o carbamazepina, cuando se administran conjuntamente con claritromicina. Los pacientes que reciban estas asociaciones deberán ser sometidos a vigilancia médica y en caso necesario adecuar la dosificación. La toxicidad de la teofilina puede ser minimizada si el tratamiento con claritromicina se inicia y estabiliza antes del tratamiento teofilina.

Como ocurre con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el sistema citocromo P450, como, por ejemplo, warfarina, alcaloides ergotamínicos, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, fenitoína y ciclosporina puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de los mismos.

Cuando claritromicina se administra conjuntamente con digoxina puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, por lo que se recomienda control de las mismas.

Se ha descrito que los macrólidos alteran el metabolismo de cisaprida, pimozida y terfenadina provocando aumentos de sus niveles séricos. Ocasionalmente estos aumentos se han asociado con arritmias cardíacas tales como prolongación de intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y «torsade de pointes». Efectos adversos similares pueden tener lugar si la claritromicina se combina con grepafloxacina o esparfloxacina; el uso concurrente con claritromicina está contraindicado excepto si se dispone de una adecuada monitorización electrocardiográfica. Se han observado efectos similares durante la administración conjunta de astemizol y otros macrólidos.

Algunos antibióticos macrólidos (por ejemplo la claritromicina, la eritromicina, la troleandomicina) pueden teóricamente aumentar las concentraciones plasmáticas de dofetilida mediante una inhibición de la CYP 3A4, con el correspondiente aumento del riesgo de "torsades de pointes"

La administración oral concomitante de comprimidos de claritromicina y zidovudina en pacientes adultos infectados con VIH puede producir un descenso en las concentraciones séricas de zidovudina. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos. Después de 4 días de coadministración de ritonavir y claritromicina, la AUC y C_{max} del ritonavir aumentaron en un 12% y 151%, respectivamente, mientras que los mismos parámetros correspondientes a la claritromicina aumentaban en un 77% y 31%. Por lo tanto, si ambos fármacos se administran concomitantemente, es recomendable reducir las dosis de claritromicina en particular en caso de insuficiencia renal. En

sujetos con aclaramiento de creatinina entre 30—60 ml/min, la dosis del antibiótico se debe reducir en un 50%. Para pacientes con CrCl < 30 ml/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en un 75%. Aunque en un estudio con amprenavir administrado simultáneamente se observó un aumento de las concentraciones y de la AUC del antivirico no se observó ningún cambio en la biodisponibilidad de la claritromicina. Se desconoce la significancia clínica de esta interacción y pueden no ser necesarios reajustes en las dosis

La claritromicina, al igual que otros macrólidos aumenta las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa al inhibir las enzimas del citocromo P450. Se han comunicado casos raros de rabdomiólisis en pacientes tratados con macrólidos y estatinas,

La claritromicina puede disminuir el aclaramiento de los antagonistas del calcio (diltiazem, felodipina y verpamil) a través de una inhibición del metabolismo CYP3A4.

La claritromicina puede reducir potencialmente la eficacia de los contraceptivos orales que contienen estrógenos bien por una estimulación del metabolismo estrogénico, bien por una reducción en la circulación enterohepática de los estrógenos debida a la reducción de la flora intestinal. Un antibiótico parecido, la diritromicina ha demostrado aumentar el metabolismo del etinilestradiol, aunque esta estimulación no estuvo asociada con alteraciones de la ovulación o con fallos contraceptivos. En cualquier caso, los médicos deben estar alerta acerca de una posibilidad de un fallo en la contracepción. La incidencia de la interacción entre anovulatorios y antibióticos es impredecible: aunque se han observado casos de fallos en la contracepción inducidos por antibióticos, estos casos están poco documentados. Se recomienda el uso de un procedimiento contraceptivo alternativo dependiendo de la duración del tratamiento con el antibiótico

Cuando la claritromicina (500 mg cada 8 horas) se administra en combinación con el omeprazol (40 mg diarios) aumentan los niveles plasmáticos de claritromicina y de su metabolito activo 14-OH. Para la claritromicina el aumento medio en la C_{max} fue del 10%, y en la AUC de 8 horas de un 15%. Para la 14-OH-claritromicina, la C_{max} fue un 45% mayor y la AUC un 45% mayor con el omeprazol. Las concentraciones de claritromicina en el tejido y el mucus gástrico también aumentaron con el omeprazol. Por su parte, las concentraciones del omeprazol también aumentaron con la administración simultánea de claritromicina. Sin embargo, estas interacciones son beneficiosas para el tratamiento del H. pylori con esta combinación de fármacos.

Reacciones adversas

La claritromicina ha demostrado un excelente perfil de seguridad biológica, siendo la mayoría de los eventos adversos reportados de naturaleza leve y transitoria; la incidencia de éstos no superó el 3%.

Sistema gastrointestinal: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Alteración del gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Ocasionalmente se ha informado disfunción hepática, incluyendo elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular o colestásica, con o sin ictericia. Estos trastornos pueden ser severos y usualmente reversibles. En muy raras ocasiones se observó insuficiencia hepática con evolución fatal y generalmente ha estado asociada a enfermedades simultáneas severas o administración de otras medicaciones. También se informó sobre la aparición de glositis, estomatitis, candidiasis orales y decoloración de la lengua. Se ha informado sobre decoloración de los dientes, generalmente reversible con una limpieza dental realizada por un odontólogo.

Piel: reacciones leves como urticaria y erupciones leves de la piel. Anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso: mareos, vértigo, ansiedad, tinnitus, insomnio, pesadillas, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis, despersonalización. Todos estos efectos se han presentado en forma transitoria y no se ha establecido una relación causa-efecto. Ocasionalmente pérdida auditiva reversible con suspensión del tratamiento de alteraciones del olfato y del gusto.

Sistema metabólico: hipoglucemia, especialmente en pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

Sistema cardiovascular: rara vez arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsión de puntas en individuos con intervalo QT prolongado.

Sangre: Excepcionalmente se reportaron aumentos discretos de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente se describió disminución del número de leucocitos, prolongación del tiempo de protrombina y aumento en los niveles de creatinina.

Eventos adversos reportados con eritromicina pero no en experiencias clínicas con claritromicina: raramente la eritromicina ha sido asociada con arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y "torsades des pointes" en individuos con intervalo QT prolongado.

Pacientes inmunodeprimidos: En pacientes inmunodeprimidos con infecciones por micobacterias y tratados con dosis altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo, es difícil distinguir los efectos adversos asociados con claritromicina de los síntomas fundamentales de la enfermedad por VIH o de enfermedades subyacentes. En pacientes adultos, los efectos secundarios más frecuentes con dosis diarias de 1.000 y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteración de la audición y elevaciones de SGOT y SGPT. Con menor frecuencia se observó la aparición de disnea,

2140



insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue similar en los pacientes tratados con 1.000 y 2.000 mg al día y 3 a 4 veces menor que la descrita en pacientes que recibieron dosis diarias de 4.000 mg de claritromicina. Aproximadamente el 2-3% de los pacientes que recibieron dosis diarias de 1.000 ó 2.000 mg de claritromicina presentaron un aumento significativo de SGOT y SGPT, y descensos por debajo del límite normal de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes de estos 2 grupos de dosificación presentó niveles elevados de BUN. Con la dosis de 4.000 mg/día la incidencia de valores anormales fue ligeramente superior, excepto para el recuento de leucocitos.

Sobredosis

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosificación deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones policlínico Prof. Posadas – Tel.: (011) 4654 6648
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA) – Tel.: (011) 4961 8447

Presentación

Envases conteniendo frasco con polvo para preparar 60 ó 100 ml. Envase de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO** conteniendo 40, 50 y 100 frascos con polvo para preparar 60 ó 100 ml.

Conservación

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente. No refrigerar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

8. PROYECTO DE TEXTO PARA PROSPECTO

2140



**SOFERAX
CLARITROMICINA**

Polvo para suspensión oral 250 mg cada 5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:
Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 250 mg de claritromicina)..... 0,909 g
Excipientes: Dióxido de titanio 0,050 g; carboximetilcelulosa sódica 0,020 g; esencia dulce de leche polvo 0,150 g; esencia crema polvo 0,030 g; azucar c.s.p. 3,30 g; acesulfame potásico 0,042 g; benzoato de sodio 0,025g.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %
Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55 35 %.

Acción Terapéutica:

Antibiótico macrólido semisintético de amplio espectro.

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones leves a moderadas producidas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Faringitis y amigdalitis por *Streptococcus pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y en la profilaxis de la fiebre reumática, es la penicilina, por vía oral o IM). La claritromicina generalmente es efectiva en la erradicación de *S. pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos para establecer la eficacia de la claritromicina en la prevención de fiebre reumática.

Sinusitis maxilar aguda: causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*

Exacerbación aguda bacteriana de la bronquitis crónica: causada por *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Streptococcus pneumoniae*

Neumonía: producida por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, o *Chlamydia pneumoniae*

Infecciones no complicadas de piel y faneras: debidas a *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Infecciones micobacterianas diseminadas: producidas por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*.

La claritromicina en combinación con omeprazol o lanzoprazol también está indicada para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlceras duodenales.

Características Farmacológicas:

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión de las subunidades ribosomales 50S de los microorganismos susceptibles dando como resultado la inhibición de la síntesis proteica. La claritromicina ha demostrado una actividad *in vitro* contra una gran variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos y gramnegativos; así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA).

Adicionalmente, el 14-hidroxiclaritromicina, principal metabolito de la claritromicina, también tiene actividad antimicrobina. Este metabolito es dos veces mas activo que la sustancia intacta contra *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, para el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) aislado, el 14-hidroxiclaritromicina es 4 o 7 veces menos activo que la claritromicina. El significado clínico de ésta actividad contra el complejo *Mycobacterium avium* es desconocido.

La claritromicina ha demostrado actividad, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas, frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos: (ver **Indicaciones y Uso**)

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

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

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

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

Micobacterias: complejo *Mycobacterium avium* (CMA) que comprende *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*.

La producción de betalactamasas no tendrá efectos sobre la actividad de la claritromicina. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus* meticilino y oxacilino resistentes son resistentes a la claritromicina.

Farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos en el hombre son los siguientes: la claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es, aproximadamente, del 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado, donde la relación tejido/plasma (T/P) fue de 10 a 20. A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración de la dosis, estando en un rango de 2 o 3 mg/ml con una dosis de 500 mg cada 12 horas. Cuando se realizó el ensayo microbiológico, los niveles plasmáticos fueron generalmente más altos, lo que indica la presencia de uno o más metabolitos activos de claritromicina. Administrando una dosis de 250 mg cada 12 horas las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 mg/ml para claritromicina y 0,6 mg/ml para 14-hidroxi-claritromicina. Con una pauta de tratamiento de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 mg/ml y 0,83-0,88 mg/ml, respectivamente. La vida media oscila de 3 a 4 horas para claritromicina y de 5 a 6 horas para el metabolito, cuando se administra una dosis de 250 mg cada 12 horas de forma continuada. Con la administración de dosis de 500 mg la vida media fue de 4,5 a 4,8 horas para claritromicina y 6,9 a 8,7 para el metabolito. En estado de equilibrio, los niveles del metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado.

Después de la administración de una dosis única de 250 mg, aproximadamente el 38% de la dosis se excreta por vía urinaria y el 40% se elimina por heces. Alrededor del 18% se excreta por orina sin modificar. En estudios comparativos de biodisponibilidad y farmacocinética de los comprimidos y las presentaciones en suspensión, se ha comprobado que la biodisponibilidad global es similar o ligeramente más alta para la suspensión, siendo el perfil farmacocinético similar en adultos y niños.

En pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron en relación con el grado de deterioro renal. Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado con la administración de la claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infecciones producidas por micobacterias: El comportamiento farmacocinético de la claritromicina y del metabolito hidroxilado es similar en pacientes adultos con infección por VIH al observado en sujetos normales, aunque las concentraciones de claritromicina después de la administración de las dosis utilizadas para tratar las infecciones por micobacterias, fueron más altas que las alcanzadas con dosis normales y la vida media se prolongó. En adultos infectados por VIH que recibieron 1.000 mg/día-2.000 mg/día, en dos dosis, las concentraciones plasmáticas máximas estuvieron en un rango de 2-4 mg/ml y 5-10 mg/ml, respectivamente. Estos datos son consistentes con la farmacocinética no lineal de claritromicina.

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*: En un estudio farmacocinético realizado con claritromicina 500 mg, 3 veces al día, y omeprazol 40 mg, una vez al día, se observó un aumento del 89% en el área bajo la curva y del 34% en la vida media del omeprazol, con respecto a la administración de omeprazol solo. Con este régimen de tratamiento las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y el área bajo la curva de claritromicina en equilibrio estacionario aumentaron un 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando se administró sin omeprazol. En equilibrio estacionario, las concentraciones de claritromicina en la mucosa gástrica, a las 6 horas de la administración de la dosis, fueron 25 veces superiores cuando se administró claritromicina con omeprazol que cuando se administró claritromicina sola. La concentración de claritromicina en tejido gástrico también fue 2 veces superior.

Toxicidad: La dosis letal media de claritromicina fue mayor de 5 g/kg en estudios realizados en ratas y ratones. Los perros fueron los animales más sensibles a claritromicina, tolerando 50 mg/kg/día durante 14 días, 10 mg/kg/día durante 1 a 3 meses y 4 mg/kg/día durante 6 meses sin efectos adversos. El primer órgano dañado por las dosis tóxicas fue el hígado en todas las

especies. El desarrollo de hepatotoxicidad se detectó muy pronto en todas las especies por el aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La interrupción del tratamiento normalmente dio como resultado la vuelta a los valores normales. En los estudios de teratogénesis y mutagénesis no se ha observado ninguna evidencia de teratogenicidad ni potencia] mutagénico para claritromicina.

Posología y Forma de Administración

Preparación de la suspensión: agregar agua hasta la flecha y agitar enérgicamente. Volver a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la flecha y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. La concentración de claritromicina en la suspensión reconstituida es de 250 mg por cada 5ml. Conservar la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y emplear dentro de los 14 días. No refrigerar. Agitar bien antes de cada uso. La suspensión reconstituida puede ser tomada con o alejada de las comidas.

Guía sugerida para determinar la dosificación pediátrica (basada en el peso corporal)

Calculada en base a 7,5 mg/kg de peso corporal		
Peso (Kg)	Dosis (c/12 hs)	250 mg/5ml
9	62,5 mg	1,25 ml
17	125 mg	2,5 ml
25	187,5 mg	3,75 ml
33	250 mg	5 ml

La claritromicina puede ser administrada en presencia de insuficiencia hepática, sin ajustar la dosis, en aquellos casos en que la función renal es normal. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), con o sin compromiso hepático coexistente, la dosis debe ser reducida a la mitad o prolongar los intervalos entre las mismas.

Infecciones micobacterianas: Aunque existen pocos datos del uso de claritromicina en niños con infecciones producidas por micobacterias, la dosis recomendada sería de 7,5 mg/kg dos veces al día.

El tratamiento con claritromicina puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico demostrable.

Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a la claritromicina, eritromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a cualquiera de los componentes de la formulación

La claritromicina puede ocasionar, muy raramente, serias reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico.

No ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia. El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La claritromicina se excreta por la leche materna.

Pacientes con anomalías cardíacas preexistentes que reciban terfenadina (arritmia, bradicardia, prolongación del intervalo QT, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva) o disturbios electrolíticos.

También está contraindicado en pacientes en tratamiento simultáneo con cisaprida, pimozida o astemizol.

Advertencias

La claritromicina puede ocasionar, muy raramente, serias reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico.

No ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

La claritromicina no debería utilizarse durante el embarazo excepto en circunstancias clínicas donde ninguna alternativa terapéutica es apropiada. Si el embarazo ocurre mientras se está administrando esta droga, la paciente debería ser informada de los potenciales riesgos para el feto. La claritromicina ha demostrado efectos adversos en el resultado del embarazo y/o desarrollo fetal en monos, ratas, ratones y conejos con dosis que determinaron concentraciones plasmáticas de 2 a 17 veces superiores a las alcanzadas en humanos tratados con la dosis máxima recomendada.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POZZETTO
FARMACEUTICO N. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La claritromicina se excreta por la leche materna.

Debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica, este fármaco no debería utilizarse para la terapia de procesos infecciosos que comprometan el sistema nervioso central. Como cualquier agente antimicrobiano, su empleo indiscriminado o durante tiempo prolongado, puede inducir el desarrollo de gérmenes no sensibles. En estos casos debe interrumpirse la administración de claritromicina y efectuar el tratamiento adecuado de los gérmenes responsables (p.ej.: *C. difficile*).

La claritromicina se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas: la producción de metabolitos activos puede estar reducida en estos pacientes. No obstante no se recomiendan reducciones en la dosis en estos casos. El fármaco se elimina por vía renal y, por tanto deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción renal, reduciéndose la dosis. De igual forma, la claritromicina se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales. En efecto su interferencia con la flora intestinal puede ocasionar una superproducción de *Clostridium difficile* cuya toxina es la responsable de la colitis asociada a los antibióticos. Los pacientes que desarrollan colitis durante un tratamiento con este fármaco deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de colitis pseudomembranosa. Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, iniciar las medidas terapéuticas: los casos leves en general responden a la simple suspensión del fármaco. En casos moderados a severos debe considerarse la implementación de tratamiento hidroelectrolítico, suplementación proteica y tratamiento con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra la colitis por *C. difficile*.

Como ocurre con otros antibióticos, puede producirse candidiasis durante el tratamiento con claritromicina.

Los pacientes con riesgo de prolongaciones del intervalo QT y que tomen medicamentos que puedan afectar este parámetro metabolizados por el citocromo P450 3A4 deberán ser vigilados

Cuando la claritromicina se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por *M. avium*, debe realizarse una audiometría en los pacientes, previa al comienzo de la terapia y deberá controlarse su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda realizar un control periódico del recuento de leucocitos y plaquetas.

Precauciones

Deberá observarse precaución cuando se administra este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática y renal. Se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Embarazo y lactancia: la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida. La claritromicina se excreta en leche materna.

Uso en geriatría: un estudio que comparó ancianos sanos (65 a 81 años) con adultos jóvenes sanos demostró que el primer grupo presentaba concentración sérica máxima y área bajo la curva de claritromicina y de su metabolito 14-hidroxi mayores. En otros ensayos clínicos, los ancianos no mostraron mayor cantidad de efectos adversos comparado con pacientes jóvenes. Se debe considerar un ajuste de la dosis en pacientes añosos con compromiso de la función renal.

Interacciones medicamentosas: En los estudios clínicos realizados se ha observado que hay un incremento de los niveles séricos de teofilina o carbamazepina, cuando se administran conjuntamente con claritromicina. Los pacientes que reciban estas asociaciones deberán ser sometidos a vigilancia médica y en caso necesario adecuar la dosificación. La toxicidad de la teofilina puede ser minimizada si el tratamiento con claritromicina se inicia y estabiliza antes del tratamiento teofilina

Como ocurre con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el sistema citocromo P450, como, por ejemplo, warfarina, alcaloides ergotamínicos, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, fenitoína y ciclosporina puede asociarse a un aumento de los niveles plasmáticos de los mismos.

Cuando claritromicina se administra conjuntamente con digoxina puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina, por lo que se recomienda control de las mismas.

Se ha descrito que los macrólidos alteran el metabolismo de cisaprida, pimozida y terfenadina provocando aumentos de sus niveles séricos. Ocasionalmente estos aumentos se han asociado con arritmias cardíacas tales como prolongación de intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y «torsade de pointes». Efectos adversos similares pueden tener lugar si la claritromicina se combina con grepafloxacina o esparfloxacina; el uso concurrente con claritromicina está contraindicado excepto si se dispone de una adecuada monitorización electrocardiográfica. Se han observado efectos similares durante la administración conjunta de astemizol y otros macrólidos.

Algunos antibióticos macrólidos (por ejemplo la claritromicina, la eritromicina, la troleandomicina) pueden teóricamente aumentar las concentraciones plasmáticas de dofetilida mediante una inhibición de la CYP 3A4, con el correspondiente aumento del riesgo de "torsades de pointes"

La administración oral concomitante de comprimidos de claritromicina y zidovudina en pacientes adultos infectados con VIH puede producir un descenso en las concentraciones séricas de

zidovudina. Debido a que claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos fármacos. Después de 4 días de coadministración de ritonavir y claritromicina, la AUC y C_{max} del ritonavir aumentaron en un 12% y 151%, respectivamente, mientras que los mismos parámetros correspondientes a la claritromicina aumentaban en un 77% y 31%. Por lo tanto, si ambos fármacos se administran concomitantemente, es recomendable reducir las dosis de claritromicina en particular en caso de insuficiencia renal. En sujetos con aclaramiento de creatinina entre 30—60 ml/min, la dosis del antibiótico se debe reducir en un 50%. Para pacientes con CrCl < 30 ml/min, la dosis de claritromicina se debe reducir en un 75%. Aunque en un estudio con amprenavir administrado simultáneamente se observó un aumento de las concentraciones y de la AUC del antivirico no se observó ningún cambio en la biodisponibilidad de la claritromicina. Se desconoce la significancia clínica de esta interacción y pueden no ser necesarios reajustes en las dosis

La claritromicina, al igual que otros macrólidos aumenta las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa al inhibir las enzimas del citocromo P450. Se han comunicado casos raros de rabdomiólisis en pacientes tratados con macrólidos y estatinas,

La claritromicina puede disminuir el aclaramiento de los antagonistas del calcio (diltiazem, felodipina y verpamil) a través de una inhibición del metabolismo CYP3A4.

La claritromicina puede reducir potencialmente la eficacia de los contraceptivos orales que contienen estrógenos bien por una estimulación del metabolismo estrogénico, bien por una reducción en la circulación enterohepática de los estrógenos debida a la reducción de la flora intestinal. Un antibiótico parecido, la diritromicina ha demostrado aumentar el metabolismo del etinilestradiol, aunque esta estimulación no estuvo asociada con alteraciones de la ovulación o con fallos contraceptivos. En cualquier caso, los médicos deben estar alerta acerca de una posibilidad de un fallo en la contracepción. La incidencia de la interacción entre anovulatorios y antibióticos es impredecible: aunque se han observado casos de fallos en la contracepción inducidos por antibióticos, estos casos están poco documentados. Se recomienda el uso de un procedimiento contraceptivo alternativo dependiendo de la duración del tratamiento con el antibiótico

Cuando la claritromicina (500 mg cada 8 horas) se administra en combinación con el omeprazol (40 mg diarios) aumentan los niveles plasmáticos de claritromicina y de su metabolito activo 14-OH. Para la claritromicina el aumento medio en la C_{max} fue del 10%, y en la AUC de 8 horas de un 15%. Para la 14-OH-claritromicina, la C_{max} fue un 45% mayor y la AUC un 45% mayor con el omeprazol. Las concentraciones de claritromicina en el tejido y el mucus gástrico también aumentaron con el omeprazol. Por su parte, las concentraciones del omeprazol también aumentaron con la administración simultánea de claritromicina. Sin embargo, estas interacciones son beneficiosas para el tratamiento del *H. pylori* con esta combinación de fármacos.

Reacciones adversas

La claritromicina ha demostrado un excelente perfil de seguridad biológica, siendo la mayoría de los eventos adversos reportados de naturaleza leve y transitoria; la incidencia de éstos no superó el 3%.

Sistema gastrointestinal: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Alteración del gusto y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Ocasionalmente se ha informado disfunción hepática, incluyendo elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular o colestásica, con o sin ictericia. Estos trastornos pueden ser severos y usualmente reversibles. En muy raras ocasiones se observó insuficiencia hepática con evolución fatal y generalmente ha estado asociada a enfermedades simultáneas severas o administración de otras medicaciones. También se informó sobre la aparición de glositis, estomatitis, candidiasis orales y decoloración de la lengua. Se ha informado sobre decoloración de los dientes, generalmente reversible con una limpieza dental realizada por un odontólogo.

Piel: reacciones leves como urticaria y erupciones leves de la piel. Anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso: mareos, vértigo, ansiedad, tinnitus, insomnio, pesadillas, confusión, desorientación, alucinaciones, psicosis, despersonalización. Todos estos efectos se han presentado en forma transitoria y no se ha establecido una relación causa-efecto. Ocasionalmente pérdida auditiva reversible con suspensión del tratamiento de alteraciones del olfato y del gusto.

Sistema metabólico: hipoglucemia, especialmente en pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

Sistema cardiovascular: rara vez arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsión de puntas en individuos con intervalo QT prolongado.

Sangre: Excepcionalmente se reportaron aumentos discretos de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Muy raramente se describió disminución del número de leucocitos, prolongación del tiempo de protrombina y aumento en los niveles de creatinina.

Eventos adversos reportados con eritromicina pero no en experiencias clínicas con claritromicina: raramente la eritromicina ha sido asociada con arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y "torsades des pointes" en individuos con intervalo QT prolongado.

2140



Pacientes inmunodeprimidos: En pacientes inmunodeprimidos con infecciones por micobacteria tratados con dosis altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo, es difícil distinguir los efectos adversos asociados con claritromicina de los síntomas fundamentales de la enfermedad por VIH o de enfermedades subyacentes. En pacientes adultos, los efectos secundarios más frecuentes con dosis diarias de 1.000 y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteración de la audición y elevaciones de SGOT y SGPT. Con menor frecuencia se observó la aparición de disnea, insomnio y sequedad de boca. La incidencia fue similar en los pacientes tratados con 1.000 y 2.000 mg al día y 3 a 4 veces menor que la descrita en pacientes que recibieron dosis diarias de 4.000 mg de claritromicina. Aproximadamente el 2-3% de los pacientes que recibieron dosis diarias de 1.000 ó 2.000 mg de claritromicina presentaron un aumento significativo de SGOT y SGPT, y descensos por debajo del límite normal de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes de estos 2 grupos de dosificación presentó niveles elevados de BUN. Con la dosis de 4.000 mg/día la incidencia de valores anormales fue ligeramente superior, excepto para el recuento de leucocitos.

Sobredosis

Tras la ingestión accidental de cantidades sensiblemente superiores a la dosis máxima recomendada de claritromicina cabe esperar la aparición de trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosificación deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962 6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones policlínico Prof. Posadas – Tel.: (011) 4654 6648
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA) – Tel.: (011) 4961 8447

Presentación

SOFERAX® FORTE FABOP: Envases conteniendo frasco con polvo para preparar 60 ó 100 ml. Envase de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO** conteniendo 40, 50 y 100 frascos con polvo para preparar 60 ó 100 ml.

Conservación

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente. No refrigerar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

9- PROYECTO DE ROTULO

2140



SOFERAX®
CLARITROMICINA
Polvo para suspensión 125 mg/5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 1 Frasco x 60 ml.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:
Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 125 mg de claritromicina) 0,4545 g
Excipientes: Dióxido de titanio; carboximetilcelulosa; esencia dulce de leche polvo; esencia crema polvo; azucar; acesulfame potásico; benzoato de sodio.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %
Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55 35 %.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C; lejos de la luz directa y el calor.
La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente. No refrigerar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**
Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

Nota: Este mismo rótulo se utilizará para envases que contengan frasco x 100 ml.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

2140



SOFERAX®
CLARITROMICINA

Polvo para suspensión 125 mg/5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 40 Frascos x 60 ml ó 100 ml.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:
Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 125 mg de claritromicina) 0,4545 g
Excipientes: Dióxido de titanio; carboximetilcelulosa; esencia dulce de leche polvo; esencia crema polvo; azúcar; acesulfame potásico; benzoato de sodio.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %
Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55 35 %.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.
La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente. No refrigerar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

Nota: Este mismo rótulo se utilizará para envases que contengan 50 y 100 frascos x 60 ml o 100 ml.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL SANTOS
APODERADO

SOFERAX®
CLARITROMICINA

2140



Polvo para suspensión 250 mg/5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 1 Frasco x 60 ml.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:
Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 250 mg de claritromicina) 0,909 g
Excipientes: Dióxido de titanio; carboximetilcelulosa sódica; esencia dulce de leche polvo;
esencia crema polvo; azucar; acesulfame potásico; benzoato de sodio.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %

Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55
35 %.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.
La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a
temperatura ambiente. No refrigerar.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**
Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

Nota: Este mismo rótulo se utilizará para envases que contengan frasco x 100 ml.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

DANIEL C. SANTOS
APODERADO

SOFERAX®
CLARITROMICINA

2140



Polvo para suspensión 250 mg/5 ml

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 40 Frascos x 60 ml ó 100 ml.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada dosis de polvo para suspensión de **SOFERAX®** para reconstituir a 5 ml contienen:

Claritromicina granulos 27,5 %* (Equivalente a 250 mg de claritromicina) 0,909 g

Excipientes: Dióxido de titanio; carboximetilcelulosa sódica; esencia dulce de leche polvo; esencia crema polvo; azucar; acesulfame potásico; benzoato de sodio.

*Composición Claritromicina Granulos al 27,5 %

Claritromicina 27,5 %; hidroxipropilmetilcelulosa 3,50 %; almidón 34 %; acrycoat L 30 D 55 35 %.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a una temperatura entre 2°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

La suspensión reconstituida debe conservarse durante un máximo de 14 días a temperatura ambiente. No refrigerar.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°:

Revisión:

Lote:

vencimiento:

Nota: Este mismo rótulo se utilizará para envases que contengan 50 y 100 frascos x 60 ml o 100 ml.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO N. P. 612
DIRECTOR TÉCNICO

DANIEL G. SANTOS
APODERADO