República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2473-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 12 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000296-16-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000296-16-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓ NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la Repúblic Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentra contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y susnorma complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de la referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n l elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a eso efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de s competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 d diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NEUMODRYL y nombre/s genérico/s CLARITROMICINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 01/10/2018 10:41:08, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 01/10/2018 10:41:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 01/10/2018 10:41:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 27/09/2016 16:19:38.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000296-16-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.12.12 18:10:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.12 18:11:02 -03'00'

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999

anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

¿Qué es NEUMODRYL y para que se utiliza?
NEUMODRYL es un antibiótico del grupo de los macrólidos, activo frente a gérmenes que causan infecciones del estómago o intestino, de las vías respiratorias o de la piel.

"Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe o el catarro.
Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.
No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura"

NEUMODRYL se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles en adultos y adolescentes de 12 a 18 años:
- Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis (infección de la faringe que provoca dolor de garganta), amigdalitis (infección de las anginas) y sinusitis (infección de los senos paranasales que están alrededor de la frente, las mejillas y los ojos).
- Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda (infección e inflamación de los bronquios), reagudización de bronquitis crónica (empeoramiento de la inflamación de los pulmones de forma prolongada o repetitiva) y neumonías bacterianas (inflamación de los pulmones causada por bacterias).
- Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis (infección de uno o más folículos de los pelos), celulitis (inflamación aguda de la piel) y erisipela (tipo de infección de la piel).
- Ulcera gástrica y duodenal
- Y en la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias.

ANTES DE TOMAR NEUMODRYL

No tome NEUMODRYL
- Si es alérgico (hipersensible) a Claritromicina o a otros antibióticos del grupo de los macrólidos o a cualquiera de los demás componentes de NEUMODRYL.
- Si está utilizando otros medicamentos tales como Cisaprida (para problemas gastrointestinales), Pimozida (para trastornos psiquiátricos), Terfenadina o Astemizol (para la alergia), Disopiramida y Quinidina (para trastornos del corazón).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si toma esos medicamentos junto con Claritromicina podría tener problemas cardíacos que pueden llegar a ser graves; ver Uso de otros medicamentos.
- Si está tomando Ergotamina o Dihidroergotamina (para la migraña), ver Uso de otros medicamentos.

Tenga especial cuidado con NEUMODRYL
- Si tiene alguna enfermedad del hígado.
- Si usted padece alguna enfermedad del riñón (insuficiencia renal de moderada a grave).
- Si usted es paciente de edad avanzada.
- Si está tomando Colchicina (medicamento que se utiliza para la gota) porque puede producirse toxicidad.
- Si ha tomado otros antibióticos (medicamentos usados para tratar las infecciones) del grupo de los macrólidos o los antibióticos Lincomicina o Clindamicina y la infección no se ha resuelto como consecuencia de estar producida por un germen resistente, o bien no ha podido utilizar estos antibióticos por este motivo. Existe la posibilidad de que la Claritromicina no sea eficaz y la infección no se cure porque el germen causante de su infección también sea resistente a Claritromicina. Consulte con su médico cualquier duda a este respecto.
- Si le están tratando una infección causada por Mycobacterium avium (que se suele dar en enfermos con SIDA o se manifiesta como una enfermedad pulmonar) porque deben realizarle una audiometría antes del comienzo del tratamiento y deberán controlarle su capacidad auditiva durante el tratamiento. También se recomienda que le realicen un control periódico del recuento de glóbulos blancos y plaquetas. Además, si en el tratamiento de estas infecciones tomara usted también Rifabutina (es otro antibiótico) sepa que aumenta el riesgo de aparición de uveítis (una alteración del ojo) por lo que debe tener los controles adecuados.
- Si presentara diarrea porque el tratamiento con Claritromicina, como para la mayoría de los antibióticos, puede causar colitis pseudomembranosa (inflamación del intestino grueso que causa diarrea y dolor abdominal) por el microorganismo Clostridium difficile y el médico debe descartar este diagnóstico. La diarrea asociada a esta bacteria puede aparecer incluso después de 2 meses tras la utilización de este medicamento.
- Si estuviera tomando Lovastatina o Simvastatina para disminuir su nivel de colesterol, porque al tomarse junto con Claritromicina puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis (un trastorno que afectaría sus músculos).
- Si estuviera tomando anticoagulantes orales porque se recomienda que le controlen el tiempo de protrombina.
- Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede causar un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles al medicamento y producirse una sobreinfección.
- Si padece la enfermedad miastenia gravis (enfermedad que le produce una debilidad muscular grave con pérdida de fuerzas que se recuperan con el descanso pero que reaparece al reiniciar el ejercicio) porque se ha comunicado empeoramiento de los síntomas en pacientes tratados con este medicamento.

Uso de otros medicamentos
- Los medicamentos citados a continuación no deben utilizarse junto con NEUMODRYL: Astemizol y Terfenadina (para la alergia), Cisaprida (para problemas gastrointestinales), Disopiramida y Quinidina (para trastornos del corazón) y Pimozida (para trastornos psiquiátricos), ya que dichos medicamentos si se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

administran junto con Claritromicina pueden aumentar el riesgo de problemas cardíacos graves.
Tampoco puede utilizar Ergotamina o Dihidroergotamina ya que si los toma junto con Claritromicina puede padecer un ergotismo (toxicidad aguda producida por fármacos derivados del cornezuelo de centeno) caracterizada por vasoespasmo (contracción de las paredes de las arterias que hace difícil el paso de la sangre por ellas) e isquemia (falta de oxígeno) de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.

Los medicamentos siguientes debe utilizarlos con precaución durante el tratamiento con Claritromicina y consultarlo antes con su médico ya que puede ser necesario una disminución de la dosis y un estrecho seguimiento:

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

- Medicamentos que reducen los niveles de colesterol de la clase de Lovastatina y Simvastatina. Se han referido raramente casos de rabdomiolisis (alteración de los músculos).

- Antiepilépticos, para la epilepsia: Fenitoína, Carbamazepina, Valproato. Podría aumentar el efecto antiepiléptico y/o los efectos adversos de estos medicamentos.

- Ciertos agentes inmunosupresores, que reducen la capacidad de defensa ante elementos extraños y que se utilizan por ejemplo en trasplante de órganos: Ciclosporina, Tacrolimus y sirolimus. Puede aumentar su efecto de disminuir las defensas del organismo y/o sus efectos adversos.

- Ciertos agentes anticancerígenos tales como los alcaloides de la vinca: Vinblastina. Puede aumentar el efecto terapéutico y/o sus efectos adversos.

- Benzodiazepinas, para la ansiedad y el insomnio: Alprazolam. Debe evitarse el uso conjunto de Midazolam oral y Claritromicina. El médico le efectuará una monitorización para ajustarle la dosis si toma conjuntamente Midazolam intravenoso y Claritromicina. El uso de Triazolam junto con Claritromicina puede provocar somnolencia y confusión. Informe a su médico si experimenta alguno de esos efectos adversos.

- Antifúngicos, para infecciones producidas por hongos: Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol. No sería necesario ajustar la dosis de Claritromicina si está usando Fluconazol.
El médico realizará un seguimiento más estrecho si usa Itraconazol ya que pueden aumentar los niveles de Itraconazol y/o Claritromicina produciendo un aumento o una prolongación de los efectos farmacológicos de ambos medicamentos.

- Antiretrovirales, para tratar el SIDA: Zidovudina. El tratamiento simultáneo con Claritromicina y Zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en sangre de Zidovudina debido a que Claritromicina parece interferir con la absorción oral de Zidovudina. Por lo tanto, se recomienda espaciar la administración de las dosis de ambos medicamentos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Otros: Teofilina (para el asma), Metilprednisolona (corticosteroide), Cilostazol (anticoagulante) y en general, aquellos medicamentos que tienen un metabolismo similar a Claritromicina, su médico considerará una reducción de la dosis de estos medicamentos si los toma junto con Claritromicina.

- Colchicina (medicamento que se emplea para la gota) cuando se usa junto con Claritromicina, puede aumentar su toxicidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, y con problemas renales.

- Digoxina (para el corazón): la administración de Claritromicina junto con Digoxina puede producir un aumento en la cantidad de Digoxina en la sangre con lo que aumentan los síntomas relacionados con la toxicidad de Digoxina, incluyendo arritmias que pueden suponer una amenaza para la vida.

- Los siguientes medicamentos pueden afectar la cantidad de Claritromicina en la sangre por lo que su médico ajustará la dosis de Claritromicina o le recomendará otro tratamiento: Efavirenz y Nevirapina (para tratar el SIDA) y los antibióticos Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina.

- Sildenafil, Tadalafilo y Vardenafilo (medicamentos para tratar la impotencia) y Tolterodina (para aliviar las dificultades urinarias): su médico considerará una reducción de la dosis de estos medicamentos si los toma junto con Claritromicina.

- Medicamentos hipoglucemiantes (utilizados para reducir su nivel de glucosa en sangre) o la insulina y la Claritromicina, pueden producirse una concentración anormalmente baja de glucosa en sangre.

Los medicamentos siguientes aumentan la cantidad de Claritromicina absorbida de la dosis administrada, por lo que debe consultar a su médico antes de utilizarlos:

- Omeprazol (para trastornos digestivos como úlcera y reflujo gastroesofágico). La administración conjunta de Claritromicina y Omeprazol eleva los niveles en sangre de ambos medicamentos.

- Ritonavir, Atazanavir y Saquinavir (para tratar el SIDA). La administración conjunta de estos medicamentos y Claritromicina produce una importante reducción de la eliminación de Claritromicina, por lo que ésta permanece durante más tiempo en el organismo. Si padece alguna enfermedad del riñón, el médico deberá realizar un ajuste de la dosis de Claritromicina, pero no con Saquinavir. Con estos medicamentos no se deben administrar dosis de Claritromicina superiores a 1.000 mg/día.

- Verapamilo (utilizado principalmente en la hipertensión). Se ha observado hipotensión (presión sanguínea más baja de lo usual), bradiarritmias (alteración del ritmo del corazón en la que a series muy lentas de contracciones cardiacas, suceden series algo más rápidas, pero de un ritmo siempre lento) y acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el cuerpo que se manifiesta por una respiración profunda y rápida, vómitos y dolor abdominal) en pacientes que toman de forma conjunta Claritromicina y Verapamilo.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso de NEUMODRYL con los alimentos y bebidas
Los comprimidos de NEUMODRYL pueden tomarse antes, durante o después de las comidas, ya que la presencia de alimentos en el tubo digestivo no modifica la actividad del medicamento.

Embarazo y lactancia
- No ha sido establecida la inocuidad de Claritromicina durante el embarazo. Si está embarazada o cree que puede estarlo no tome NEUMODRYL comprimidos sin consultarlo antes con su médico y él decidirá si debe tomarlo o no.
- No ha sido establecida la inocuidad de Claritromicina durante la lactancia. Claritromicina se excreta por la leche materna. Si está en periodo de lactancia no tome este medicamento.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas
No se conoce ningún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

¿Cómo tomar NEUMODRYL?
NEUMODRYL comprimidos se administra por vía oral.

Siga exactamente las instrucciones de administración de NEUMODRYL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Adultos y niños mayores de 12 años:
En pacientes con úlcera péptica asociada a Helicobacter pylori los tratamientos recomendados son:

Terapia triple: un comprimido de NEUMODRYL 500 mg, 2 veces al día, con 1.000 mg de Amoxicilina 2 veces al día y 20 mg de Omeprazol una vez al día, durante 10 días, ó un comprimido de NEUMODRYL 500 mg, con 1.000 mg de Amoxicilina y 20 mg de Omeprazol, administrados todos ellos 2 veces al día, durante 7 días.

Terapia doble: un comprimido de NEUMODRYL 500 mg, 3 veces al día, con 40 mg de Omeprazol, una vez al día, durante 2 semanas. Para asegurar la cicatrización en pacientes con úlcera duodenal con mala respuesta terapéutica, se puede prolongar el tratamiento con 40 mg de Omeprazol hasta 4 semanas.

La tasa de erradicación de las pautas triples es notablemente más elevada que la de la pauta doble.
Si tras el tratamiento el paciente sigue siendo Helicobacter pylori positivo, se valorará administrar otra pauta terapéutica o repetir el mismo tratamiento.

La dosis media recomendada para la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias es de un comprimido de NEUMODRYL 500 mg, cada 12 horas. La duración del tratamiento debe ser establecida por el médico.

En el tratamiento de las infecciones del aparato respiratorio, de la piel y de los tejidos blandos, la duración del mismo debe establecerla el médico y depende de la gravedad y del tipo de infección. Oscila entre 6 y 14 días.
El paciente debe seguir rigurosamente las instrucciones del médico aunque desaparezcan las molestias.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis habitual recomendada para adultos puede ser un comprimido de NEUMODRYL 500 mg, cada 12 horas, dependiendo del tipo y de la severidad de la infección.

Recuerde tomar su medicamento. Tome los comprimidos a la misma hora todos los días. Su médico le indicará la duración de su tratamiento.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de NEUMODRYL 500 mg, es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más NEUMODRYL
Si ha tomado más NEUMODRYL de lo que debe, cabe esperar la aparición de trastornos digestivos y consulte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico puesto que deberán tratar de eliminar rápidamente la Claritromicina que todavía no ha absorbido su organismo. No sirve la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal.

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.

Si olvidó tomar NEUMODRYL
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el comprimido tan pronto como sea posible y continúe tomándolo cada día a esa misma hora.

Si interrumpe el tratamiento con NEUMODRYL
No suspenda el tratamiento antes, ya que aunque usted ya se encuentre mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, NEUMODRYL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se clasifican en:
Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes)
Raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros (menos de 1 por cada 10.000 pacientes) y de
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos que pueden aparecer con mayor frecuencia (al menos 1 de cada 100 pacientes) están relacionados con el aparato digestivo, como náuseas, diarrea y vómitos. Otras reacciones adversas incluyen dolores de cabeza, alteración del sabor, pérdida de audición (normalmente reversible con la interrupción del tratamiento), zumbidos de oídos y erupciones leves de la piel.

Se han observado, con menor frecuencia (al menos 1 de cada 1.000 pacientes), disminución de glóbulos blancos o plaquetas en la sangre, alteraciones del hígado (que generalmente son reversibles), alteraciones de las pruebas hepáticas, reacciones alérgicas que pueden ser desde picores hasta, en raras ocasiones,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

alergias graves, efectos adversos transitorios del sistema nervioso central (mareo, ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión, alucinaciones y convulsiones, aunque no se ha establecido una relación causa efecto), alteración del olfato normalmente acompañado de alteración del sabor, inflamación de las encías, inflamación superficial de la lengua, coloración de la lengua, así como coloración de los dientes (esta coloración desaparece normalmente con una limpieza dental realizada por un profesional), pancreatitis, dolor abdominal y molestias gástricas o indigestión.

En raras ocasiones (al menos 1 de cada 10.000 pacientes) se ha descrito la aparición de bajos niveles de azúcar en la sangre, en algunos casos asociados a la utilización de medicamentos para la diabetes.

Raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes) se han observado casos de aumento de la creatinina en sangre o reacción alérgica generalizada, alteraciones del electrocardiograma o del ritmo cardiaco, vértigo, infección de la boca por hongos o daño en el hígado (que en raras ocasiones puede resultar mortal y que va asociado normalmente a que el paciente tiene otra enfermedad importante y está recibiendo otra medicación).

Raramente (al menos 1 de cada 10.000 pacientes) se ha descrito la aparición de desorientación, psicosis o despersonalización (aunque no se ha establecido una relación causa efecto).

Se ha observado en raras ocasiones formación de ampollas graves en la piel (síndrome de Steven Johnson) y erupción cutánea grave, incluyendo enrojecimiento, descamación e inflamación de la piel equivalente a las quemaduras graves (necrólisis epidérmica tóxica).

Se han observado casos de frecuencia no conocida (su frecuencia no puede determinarse con los datos disponibles) de mialgia (dolor muscular).

Después de la comercialización del medicamento se han referido además los siguientes efectos adversos con una frecuencia no conocida: nefritis intersticial (trastorno del riñón causado por inflamación de partes de éste), depresión, pérdida o disminución considerable del sentido del gusto y pérdida o disminución del sentido del olfato.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONSERVACIÓN DE NEUMODRYL
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

No utilice NEUMODRYL después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

¿Dónde puedo obtener más información?
- Su médico o farmacéutico le puede dar más información acerca de NEUMODRYL.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Información adicional
Composición de Neumodryl:
El principio activo es Claritromicina
Cada comprimido recubierto contiene: Claritromicina 500 mg
Excipientes: Almidón de maíz, PVP K30, Croscaramelosa sódica, Celulosa Microcristalina, Estearato de magnesio, Amarillo de Quinolina Laca Aluminica, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3000, Lecitina.

Contenido del envase:
Cada envase contiene 8, 16 y 80 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso hospitalario.

- Recuerde, mantenga ésta y todas las otras medicinas fuera del alcance de los niños, no comparta nunca sus medicinas con otros, y use este medicamento sólo para la condición por la que fue recetada.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:

FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.
Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV - San Justo - Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE PROSPECTO

anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999

anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

NEUMODRYL
Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina	500,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
PVP K30	35,0 mg
Croscaramelosa sódica	24,0 mg
Celulosa Microcristalina	179,0 mg
Estearato de magnesio	12,0 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	1,0 mg
Opadry white	24,0 mg

Acción terapéutica:
Antibiótico macrólido semi-sintético.

Indicaciones:
Claritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:
1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela)
4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum o Mycobacterium kansasii.
5. Claritromicina está indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium, en pacientes infectados con VIH y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a $100/mm^3$.
6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de H. Pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal (Ver Información Adicional)

Propiedades farmacológicas:
Propiedades Farmacodinámicas:
Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos, así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo Mycobacterium avium (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente de una dilución de un $\log^2$ más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra Legionella pneumophila y Micoplasma pneumoniae. Es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

bactericida para Helicobacter pylori; esta actividad de la Claritromicina es mayor a pH neutro que a pH ácido. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra el complejo Micobacterium avium, que consiste en Micobacterium avium y Micobacterium intracellulare. Los datos in vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de pseudomonas y otros bacilos Gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina. El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro como en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Aerobios Gram-negativos

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella Catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Otros microorganismos

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Micobacterias

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum

Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:

Mycobacterium avium
Mycoabacterium intracellulare

Bacterias resistentes:
Los datos in vitro indican que los siguientes microorganismos no son sensibles a claritromicina: enterobacterias, Pseudomonas spp. y bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa.

Resistencias:
La mayoría de las cepas de Staphylococcus resistentes a meticilina y oxacilina son resistentes a claritromicina.
Se han descrito para los macrólidos resistencias en distinto grado para gérmenes habitualmente implicados en las infecciones del tracto respiratorio incluyendo faringoamigdalitis, bronquitis y
neumonía. Dado que la prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo, se recomienda que el médico tenga en cuenta la información local sobre resistencias, en especial al tratar infecciones graves.

La producción de Beta-lactamasa no tendría ningún efecto sobre la actividad de la Claritromicina.

Helicobacter - Helicobacter pylori: En cultivos realizados antes de la terapia, se aisló H. pylori y se determinaron las CIMs pre-tratamiento en 104 pacientes. De éstos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con susceptibilidad intermedia y 98 pacientes tenían cepas susceptibles.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significado clínico es desconocido. La Claritromicina exhibe in vitro concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; Sin embargo, la seguridad y eficacia de Claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos:

Streptococcus agalactiae
Streptocci (grupo C, F, G)
Estreptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos:

Bordetella Pertussis
Pasteurella multocida

Anaerobios Gram-positivos:

Clostridium perfringens
Peptococus niger
Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos:

Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas:

Borrelia burgdoferi
Treponema pallidum

Campylobacter:

Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Claritromicina, el 14-OH-Claritromicina, es microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para H. influenzae contra el cual es dos veces más activo. El componente madre y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre H. influenzae in vitro e in vivo, según las cepas bacterianas. Sin embargo, para aislados del Complejo Mycobacterium Avium (CMA) el metabolito 14-OH fue 4 a 7 veces menos activo que la Claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún no se conoce.

Pruebas de Susceptibilidad: los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de Claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para Claritromicina. Las CIM se determinan por el método de dilución en caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de Haemophilus influenzae acorde con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico es el Medio de Test para Haemophilus (MTH). Con estos procedimientos un informe del laboratorio de "sensible" indica que es probable que el organismo infeccioso responda a la terapéutica. Un informe de "resistente" indica que probablemente no responda al tratamiento. El informe de "intermedio" sugiere que el efecto terapéutico de la droga puede ser equívoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra micobacterias: la Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie M. avium de M. intracellulare, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleicoalbúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina en especies micobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7.4. A pH 7.4, los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albúminadextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sicóticos mediante el método de micro dilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM ≤0,5 mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagos de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.
Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizarán técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gramnegativas y grampositivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias.
Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de M. avium o M. intracellulare son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.
Actividad in vitro de la Claritromicina contra Helicobacter pylori: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra H. pylori aislado de pacientes con úlceras duodenales. Los métodos de susceptibilidad in vitro (micro dilución en caldo, dilución en agar, Test E y difusión en disco) y productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de las CIM de la Claritromicina y los tamaños de las zonas variarán dependiendo de la metodología de susceptibilidad empleada, del medio, los agregados de crecimiento, el pH, la concentración del inóculo testeado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.
Test de susceptibilidad para H. pylori: Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de CIM para aislados de H. pylori recolectados durante los dos estudios clínicos evaluando Claritromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de micro dilución en caldo. Los resultados obtenidos durante los estudios de Claritromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Claritromicina.
La interpretación de la susceptibilidad relacionada con la CIM se muestra en la siguiente tabla:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 0,06	Susceptible
0,12 - 2,0	Intermedio
≥ 4,0	Resistente

Propiedades Farmacocinéticas:
La cinética de la Claritromicina administrada por vía oral ha sido ampliamente estudiada en distintas especies animales y en humanos adultos. Dichos estudios han demostrado que la Claritromicina es fácil y rápidamente absorbida, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 50%. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en ninguna de las especies después de dosis múltiples. La ingesta de alimentos inmediatamente antes de la dosificación aumenta la biodisponibilidad de la Claritromicina en un 25% promedio. Por lo general este incremento es menor y tendrá poca importancia clínica con los regímenes de dosificación recomendados.
Por lo tanto, La Claritromicina puede ser administrado independientemente del horario de las comidas.
In vitro: Los estudios in vitro demostraron que la unión de la Claritromicina a las proteínas del plasma humano promedió alrededor de un 70% a concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg/ml. Una disminución en la unión a 41% con 45 mcg/ml sugirió que los sitios de unión podían llegar a saturarse, pero esto solamente ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos de la droga.
Sujetos normales: Con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y promedió alrededor de 1 mcg/ml para la Claritromicina y 0.6 mcg/ml para el 14-OH-Claritromicina, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la Cmax de estado constante para la Claritromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzado en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la Cmax de estado constante para Claritromicina promedió 2.7-2.9 mcg/ml; y su metabolito hidroxilado promedió 0.88-0.83 mcg/ml, respectivamente. La vida media de la droga madre a un nivel de dosificación de 500 mg fue de 4.5 a 4.8 horas, mientras que la del 14-OH-Claritromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14-OH-Claritromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y N-desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la Claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1,2 g. de Claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y el 29.1% (esto incluyó un sujeto con solamente una muestra de materia fecal conteniendo 14.1%) de dichas dosis, respectivamente.
Pacientes: La Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Claritromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de dosis orales (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con barrera hematoencefálica normal). Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Concentración (Después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdalas	1,6	0,8
Pulmón	8,8	1,7

Compromiso hepático: En un estudio que comparó un grupo de sujetos sanos con otro con compromiso hepático a quienes se les administró 250 mg de Claritromicina dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer día, los niveles plasmáticos de estado constante y la depuración sistémica de la Claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En contraste, las concentraciones de estado constante del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado constante comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes. Dichos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosificación para sujetos con moderado o severo compromiso hepático pero con función renal normal.
Compromiso renal: Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, Cmax y Cmin de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en sujetos con compromiso renal. La constante de eliminación (Kelim) y la excreción urinaria fueron menores. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal; a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (Ver Posología – Forma de administración).
Ancianos: También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y la farmacocinética de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en hombres y mujeres ancianos sanos con las de hombres adultos jóvenes sanos.
En el grupo de ancianos, los niveles plasmáticos circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta que en el grupo más joven, tanto para la droga madre como su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.
Infecciones por Mycobacterium avium: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina después de la administración de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas a pacientes adultos con infección por VIH fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones por M. avium, las concentraciones de Claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con VIH que recibieron 1 y 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la Cmax de Claritromicina a estado constante oscilaron de 2 a 4 mcg/ml y de 5 a 10 mcg/ml, respectivamente. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.
Administración concomitante de Omeprazol: Se realizó un estudio farmacocinético con 500 mg de Claritromicina 3 veces al día y 40 mg de Omeprazol una vez al día. Cuando la Claritromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada 8 horas, el valor de la Cmax media a estado constante fue de aproximadamente 3.8 mcg/ml y el valor medio de la Cmin fue de aproximadamente 1.8 mcg/ml. El área bajo la curva

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

media (AUC_{0-8}) para la Claritromicina fue de 22.9 mcg.h/ml. El Tmax y la vida media fueron de 2.1 hs. y 5.3 hs, respectivamente, cuando la Claritromicina se dosificó a 500 mg tres veces al día. En el mismo estudio, cuando la Claritromicina 500 mg tres veces al día fue administrada con 40 mg de Omeprazol diarios, se observaron incrementos en la vida media y en el AUC_{0-24} del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC_{0-24} medio del Omeprazol fue 89% mayor y el T1/2 promedio del Omeprazol fue 34% mayor cuando el Omeprazol fue administrado con Claritromicina que cuando fue administrado solo. Cuando se administró Claritromicina con Omeprazol, la Cmax y Cmin a estado constante y el AUC_{0-8} de la Claritromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Claritromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Claritromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Claritromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Claritromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Claritromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Claritromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.
Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de Claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg la droga fue tóxica para todas las cepas analizadas.

Posología - Forma de administración:
La dosis usual recomendada de Claritromicina en adultos y niños mayores de 12 años es 1 comprimido recubierto de 500 mg dos veces al día. La duración usual del tratamiento es de 7 a 14 días.
Para la sinusitis maxilar aguda la duración habitual del tratamiento es de 14 días, y para la faringitis/tonsilitis, es de 10 días.
Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: La dosis recomendada para adultos es 500 mg 2 veces al día. Deberá continuarse el tratamiento para infecciones diseminadas por el complejo M. avium (CMA) en pacientes con SIDA mientras se demuestre su eficacia clínica y bacteriológica. La Claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La continuación del tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas dependerá del criterio profesional.
Dosificación para la profilaxis del CMA: La dosificación recomendada de Claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día.
Para la erradicación de H. pylori los regímenes de dosificación recomendados son:
Régimen de triple terapia: Claritromicina 500 mg dos veces al día junto con Amoxicilina 1 g dos veces al día y Lansoprazol 30 mg dos veces día, durante 10 días.
Claritromicina 500 mg dos veces al día junto con Amoxicilina 1 g dos veces al día y Omeprazol 20 mg dos veces al día, durante 7 a 10 días.
Régimen de terapia dual: Claritromicina 500 mg tres veces al día junto con Omeprazol 40 mg/día, durante 14 días, seguidos por Omeprazol 20 ó 40 mg diarios durante 14 días adicionales.
Claritromicina 500 mg tres veces al día junto con Lansoprazol 60 mg diarios durante 14 días. Se podrá requerir supresión ácida posterior para completar la cicatrización ulcerosa.
Información para el paciente: La Claritromicina comprimidos puede ser tomado con o sin las comidas y puede ingerirse con leche.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contraindicaciones:
La Claritromicina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Cisapride, Pimozida, Terfenadina debido a que puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Interacciones Medicamentosas). La administración concomitante de Claritromicina y Ergotamina o Dihidroergotamina está contraindicada ya que puede producir ergotismo. La administración concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina también está contraindicada (ver Interacciones Medicamentosas). La Claritromicina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia ventricular, incluyendo torsades de pointes (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

Advertencias y precauciones:
EL MÉDICO NO DEBERÁ PRESCRIBIR CLARITROMICINA A MUJERES EMBARAZADAS, SIN CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE LOS BENEFICIOS CONTRA EL RIESGO, PARTICULARMENTE DURANTE LOS PRIMEROS TRES MESES DEL EMBARAZO
La utilización a largo plazo puede, como sucede con otros antibióticos, provocar la colonización por un número aumentado de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurriera una súper infección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por H. pylori, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.
Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la Claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.
Suspender la Claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.
La colitis seudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al Clostridium Difficile (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.
Se ha informado de la exacerbación de los síntomas de miastenia gravis, en pacientes quienes recibían terapéutica con Claritromicina.
La Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.
Colchicina: Hubo informes Post-Marketing de toxicidad con el uso concomitante de Claritromicina y Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal aguda. Hubo casos fatales en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas, Colchicina).
Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la Claritromicina y otras drogas macrólidas, así como con Lincomicina y Clindamicina.
Se recomienda precaución al administrar en forma concomitante Claritromicina y triazolobenzodiazepinas, tales como Triazolam y Midazolam (ver Interacciones Medicamentosas).
Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con un cuadro clínico asociado con una mayor tendencia a la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Neumonía: En vista de la resistencia emergente del Streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se indique Claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía intra hospitalaria, la Claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.
Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la Clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum (eritrasma), acné vulgar y erisipela, y en situaciones donde no se puede administrar el tratamiento con penicilina.
En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y púrpura de Schonlein-Henoch, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con Claritromicina e iniciar el tratamiento adecuado con urgencia.
La Claritromicina debe emplearse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores de la enzima del citocromo CYP3A4 (ver Interacciones Medicamentosas).
Hipoglucemiantes orales/Insulina: La administración concomitante de Claritromicina e hipoglucemiantes orales y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. Con determinados hipoglucemiantes, tales como la Nateglinida, Pioglitazona, Repaglinida y Rosiglitazona, puede intervenir la inhibición de la enzima CYP3A por la Claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se administran en forma concomitante. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa.
Anticoagulantes orales: Cuando se coadministra Claritromicina con Warfarina, existe riesgo de hemorragias serias y elevaciones significativas de RIN y tiempo de protrombina. Se recomiendan controles frecuentes de RIN y tiempo de protrombina en pacientes tratados con Claritromicina y anticoagulantes orales en forma concomitante.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Al igual que otros macrólidos, la Claritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se han comunicado raros casos de rabdomiólisis en pacientes que toman estos fármacos en forma concomitante. Deberá controlarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.
También se han recibido escasos informes de rabdomiólisis en pacientes que toman Atorvastatina o Rosuvastatina concomitantemente con Claritromicina. Cuando se emplee con Claritromicina, la Atorvastatina o la Rosuvastatina debe administrarse en las dosis más bajas posibles. Deberá considerarse un ajuste en la dosis de estatina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

o la administración de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo, Fluvastatina o Pravastatina).
Embarazo: Efectos Teratogénicos: CATEGORÍA C - No se ha establecido la seguridad de la administración de Claritromicina durante el embarazo. Por lo tanto, no se aconseja su administración durante el embarazo sin evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios.
Lactancia: La seguridad de la Claritromicina durante la lactancia, no ha sido establecida. La Claritromicina se excreta en la leche materna.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias: No existen datos sobre el efecto de la Claritromicina sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden presentarse con la medicación, antes de que los pacientes conduzcan automóviles o utilicen máquinas.
Pacientes pediátricos: No se ha evaluado la administración de Claritromicina comprimidos en niños menores de 12 años.
Uso geriátrico: En un estudio de estado constante en el que a ancianos sanos (edad 65 a 81 años) se les administró 500 mg/12 horas, la concentración máxima sérica y el AUC de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina estuvieron aumentadas con respecto a aquellas alcanzadas en adultos jóvenes sanos. Estos cambios en la farmacocinética equivalen a las disminuciones conocidas relacionadas con la edad. En ensayos clínicos, pacientes ancianos no tuvieron efectos adversos aumentados cuando se los comparó con pacientes jóvenes. Se deberá considerar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos con compromiso renal severo.

Interacciones medicamentosas:
Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben Claritromicina y Pimozida concomitantemente (ver Contraindicaciones). Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina (comprimidos) y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos.
Ergotamina/ Dihidroergotamina: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vaso espasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y de estas drogas está contraindicada. (Ver Contraindicaciones).

<u>Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina</u>:
Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que podría aumentar debido a la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de Rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la Rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.
Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina, y de esa manera, disminuir los niveles plasmáticos de esta última, a la vez que aumentan aquellos de la 14-HO-Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-Claritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.
Etravirina: La Etravirina redujo la exposición de la Claritromicina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-Claritromicina, aumentaron. Debido a que el 14-OH-Claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium complex (CMA), la actividad global contra este germen puede alterarse y, por lo tanto, deberán considerarse otras alternativas a la Claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el CMA.
Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos llevaron a aumentos de la concentración mínima de Claritromicina en estado de equilibrio (Cmin) y del área bajo la curva (AUC) del 33% y del 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14-HO-Claritromicina no estuvieron afectadas significativamente por la administración concomitante de Fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de Claritromicina.
Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de Ritonavir cada ocho horas y de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina.
La Cmax de la Claritromicina aumentó en un 31%, la Cmin aumentó 182%, y el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-HO-Claritromicina.
Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no será necesaria una disminución de la dosis en pacientes con una función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, se deberán considerar los siguientes ajustes en las dosis: para pacientes con un CLCr de 30-60 ml/min. se reducirá la dosis de Claritromicina en un 50%, para pacientes con un CLCr menor de 30 ml/min. se reducirá en un 75% y no se coadministrarán dosis mayores de 1 g/día de Claritromicina con Ritonavir. Deberán considerarse ajustes similares de la dosis en pacientes con función renal reducida cuando se administre Ritonavir como un potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH tales como Atazanavir y Saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales:
Antiarrítmicos: Informes Post-Marketing reportaron casos de Torsades de Pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos durante la terapia con Claritromicina. Se debe monitorear el electrocardiograma para descartar una prolongación del QTc, durante la coadministración de Claritromicina con dichas drogas.
Interacciones con Citocromo P450: los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente.
Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej., Warfarina), Astemizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoína, Teofilina y Valproato.
Omeprazol: Se administró Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con Omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Omeprazol se vieron aumentadas (Cmax, AUC_{0-24} y t1/2 aumentaron en 30%, 89%, y 34%, respectivamente), por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.
Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil: Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa, es metabolizado al menos en parte por la CYP3A, y ésta puede ser inhibida por la Claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil, puede provocar probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil, cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.
Teofilina, Carbamazepina: Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) en los niveles circulantes de Teofilina o Carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con Claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.
Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 de la citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población carente de CYP2D6 la vía metabólica identificada es a través de la CYP3A. En esta población, la inhibición de la CYP3A provoca concentraciones séricas significativamente elevadas de Tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de Tolterodina en la presencia de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.
Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Triazolam): Cuando se coadministró Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumentó 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam.
Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), es improbable una interacción con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Claritromicina, clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam. Se sugiere monitorear a los pacientes para descartar un incremento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas:
Colchicina: La Colchicina es un sustrato para la CYP3A y para el transportador de eflujo, P-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben ambos sistemas enzimáticos. Cuando la Claritromicina y la Colchicina se administran juntas, la inhibición de Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Colchicina. Los pacientes deben ser monitoreados para descartar síntomas clínicos de toxicidad a la Colchicina. (ver Advertencias y Precauciones).
Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glucoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de
Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.
Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con VIH puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con VIH que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o Dideoxiinosina. Dado que la Claritromicina parece interferir con la absorción de la Zidovudina administrada simultáneamente por vía oral en adultos, esta interacción probablemente no será un problema cuando la Claritromicina se administre por vía endovenosa.
Fenitoína y Valproato: Se han presentado informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores de CYP3A, incluida la Claritromicina con drogas no consideradas como metabolizadas por CYP3A (por ejemplo, Fenitoína y Valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren concomitantemente con Claritromicina. Se ha informado elevación de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:
Atazanavir: La Claritromicina y el Atazanavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La coadministración de 500 mg de Claritromicina dos veces al día con 400 mg de Atazanavir una vez al día provocó un aumento de dos veces la exposición a la Claritromicina y una disminución del 70% en la exposición al 14-HO-Claritromicina, con un aumento del 28% en el AUC de Atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderadamente disminuida (clearence de creatinina 30 a 60 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un clearence de creatinina < 30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 75% utilizando la formulación de Claritromicina apropiada. Dosis de Claritromicina mayores a 1 g por día no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A, lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol, mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de la Claritromicina. Los pacientes que reciben Itraconazol y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.
Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (cápsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de Cmax de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y Cmax de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquellos observados con Claritromicina sola. No se requiere un ajuste de la dosis cuando ambas drogas son coadministradas durante un tiempo limitado con las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción utilizando la formulación de cápsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las cápsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir sola pueden ser no representativas de los efectos observados con la terapia de Saquinavir/Ritonavir. Cuando se coadministra Saquinavir con Ritonavir, se deben considerar los efectos potenciales de Ritonavir sobre la Claritromicina.
Verapamilo: Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica, en pacientes que recibían Claritromicina y Verapamilo concomitantemente.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con Claritromicina, tanto para adultos como para pacientes pediátricos, son dolor abdominal, diarrea, nauseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos. No hay una diferencia significativa en la incidencia de éstas reacciones adversas gastrointestinales durante los estudios clínicos entre pacientes con o sin infección micobacteriana preexistente. En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencia post-marketing para todas las formulaciones de Claritromicina. Las reacciones consideradas por lo menos como posiblemente relacionadas con la Claritromicina se presentan por clasificación por sistema y órgano y por frecuencia con la siguiente convención: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), infrecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y se desconoce (reacciones adversas de la experiencia post-comercialización; no pueden ser estimadas de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada agrupación de frecuencia cuando se pudo evaluar la gravedad.

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy común ≥ 1/10	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal.	Colitis seudomembranosa, erisipela, eritrasma

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema hemolinfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitopenia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoidea[1], hipersensibilidad	Reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y nutricionales			Anorexia, disminución del apetito	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3], gritos[3]	Trastorno sicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento[1], discinesia[1], mareos, somnolencia[1], temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, audición disminuida, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Paro cardíaco[1], fibrilación auricular[1], QT prolongado en electrocardiograma, extrasístoles[1], palpitaciones	Torsade de pointes, taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación[1]		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1]	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, proctalgia[2], estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], constipación, xerostomía, eructos, flatulencias	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis[4], hepatitis[4], alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada[4]	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa[1], prurito, urticaria, exantema maculopapuloso[3]	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

				sistémicos (DRESS), acné, púrpura de Schonlein-Henoch
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2,**], miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatininemia aumentada[1], uremia aumentada[1]	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	flebitis en el sitio de la inyección[1]	Dolor en el sitio de la inyección[1], inflamación en el sitio de la inyección[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal[1], Fosfatasa alcalina en sangre elevada[4], Lactato deshidrogenasa en sangre elevada[4]	RIN elevado, tiempo de protombina prolongado, color anormal de la orina.

* Debido a que estas reacciones son comunicadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma fidedigna su incidencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se estima que la exposición del paciente es mayor a 1.000 millones de días de tratamiento el paciente con Claritromicina.
** En algunos reportes de rabdomiólisis, Claritromicina fue administrada concomitantemente con estatinas, fibratos, Colchicina o alopurinol.
[1] RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para solución inyectable
[2] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de liberación prolongada
[3] RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para suspensión oral
[4] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de liberación inmediata

Hubo reportes post comercialización de toxicidad a la Colchicina con el uso concomitante de Claritromicina y de Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Han sido reportadas muertes en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina y Advertencias y Precauciones)

Pacientes Inmunocomprometidos: En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por VIH o enfermedades intercurrentes. En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 g. de Claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y elevaciones de la TGP y TGO.

Otros episodios de menor frecuencia incluyeron disnea, insomnio y sequedad bucal. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, alrededor del 2-3% de los pacientes que recibieron 1 g. de Claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de TGO y TGP y recuento de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tuvieron niveles elevados de nitrógeno ureico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sobredosificación:
Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455.

Condiciones de conservación y almacenamiento:
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30°C)

Presentaciones:
Envases conteniendo 8 y 16 comprimidos recubiertos.
Envases hospitalarios exclusivos conteniendo 80 comprimidos recubiertos.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.
Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV - San Justo - Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE RÓTULO
ENVASE PRIMARIO

anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999

anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

Texto a repetir en foil de Aluminio en el blister:

NEUMODRYL

CLARITROMICINA 500 MG

Nº de Lote:

Fecha de Vencimiento:

FECOFAR

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE RÓTULO
ENVASE SECUNDARIO

anmat

FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999

anmat

Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

NEUMODRYL
CLARITROMICINA 500 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

NEUMODRYL
Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina	500,000 mg
Almidón de maíz	50,000 mg
PVP K30	35,000 mg
Croscaramelosa sódica	24,000 mg
Celulosa Microcristalina	179,000 mg
Estearato de magnesio	12,000 mg
Amarillo de Quinolina Laca Aluminica	1,000 mg
Alcohol polivinílico	10,560 mg
Dióxido de titanio	4,968 mg
Talco	4,800 mg
Polietilenglicol 3000	2,952 mg
Lecitina	0,720 mg

Presentación
Envases conteniendo 8 comprimidos recubiertos. (*)

Posología
Ver prospecto adjunto.

Lote
Vencimiento

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Minist
Certificado Nº:
FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMA( )OP. LTDA.
Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV - San Ju: Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

(*) Rótulo válido para las presentaciones conteniendo 16, y 80 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

18 de diciembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 2473

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58869

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000296-16-7

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
CLARITROMICINA 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	654684

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 12 DE DICIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 2473

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58869

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA.

Nº de Legajo de la empresa: 6216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NEUMODRYL

Nombre Genérico (IFA/s): CLARITROMICINA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CLARITROMICINA 500 mg

Excipiente (s)
ALMIDON DE MAIZ 50 mg NÚCLEO 1
PVP K 30 35 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 24 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 179 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg NÚCLEO 1
LACA ALUMINICA DE AMARILLO DE QUINOLEINA (CI 47005) 1 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 10,56 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,968 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,8 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 2,952 mg CUBIERTA 1
LECITINA 0,72 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 8, 16 Y 80 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ULTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 8, 16, 80 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30ºC.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01FA09

Acción terapéutica: Antibiótico macrólido semi-sintético.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Claritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen: 1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía) 2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis) 3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela) 4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, mycobacterium fortuitum o Mycobacterium kansasii. 5. Claritromicina está indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium, en pacientes infectados con VIH y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm3. 6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de H. Pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS	243/72	AV. PTE. J. D. PERON 2742	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000296-16-7

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -