



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-15223584-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-15223584-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS MAR solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TUCLARIT / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CLARITROMICINA 250 mg y 500 mg; GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL / CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml, 250 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 56981.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS MAR propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TUCLARIT / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CLARITROMICINA 250 mg y 500 mg; GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL / CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml, 250 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-76875951-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-76376825-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-76364426-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56981, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-15223584-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.02 18:48:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.02 18:48:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO:

TUCLARIT CLARITROMICINA 125 - 250 mg/5 ml GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

TUCLARIT 125 – Cada 5 ml de solución reconstituida contiene:

Claritromicina	125,00 mg
Carbopol	53,62 mg
PVP K 90	17,43 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	84,10 mg
Aceite de castor	8,41 mg
Ácido Cítrico anhidro	17,30 mg
Citrato de sodio dihidrato	30,00 mg
Esencia de frutilla	0,50 mg
Esencia de mora	39,50 mg
Carboximetilcelulosa	12,50 mg
EDTA disódico	2,50 mg
Amarillo ocaso	0,15 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar	3079,00 mg
Agua c.s.p.	5,00 ml

TUCLARIT 250 - Cada 5 ml de solución reconstituida contiene:

Claritromicina (*)	250,00 mg
Carbopol (*)	107,25 mg
PVP K 90 (*)	34,86 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (*)	168,19 mg
Aceite de castor (*)	16,82 mg
Ácido Cítrico anhidro	17,30 mg
Citrato de sodio dihidrato	30,00 mg
Esencia de frutilla	0,50 mg
Esencia de mora	39,50 mg
Carboximetilcelulosa	12,50 mg
EDTA disódico	2,50 mg
Amarillo ocaso	0,15 mg
Dióxido de silicio coloidal	10,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar	2790,44 mg
Agua c.s.p.	5,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES

Niños:

Clari 125 / 250 Mar está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones: IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

- 1 Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis estreptocócica)
- 2 Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- 3 Otitis media aguda
- 4 Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos)
- 5 Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, o *Mycobacterium kansasii*.

Adultos:

- 1 Faringitis/amigdalitis, debidas a *S. pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). La Claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de *S. pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).
- 2 Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.
- 3 Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debido a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*.
- 4 Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. pneumoniae*.
- 5 Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).
- 6 Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.
7. La Claritromicina en presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de *H. pylori* provocando 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 log₂ más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de la Claritromicina es mayor a pH neutro que a pH ácido. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra el complejo *Mycobacterium avium*, que consiste en *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium 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

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Micobacterias

- Mycobacterium leprae
- Mycobacterium kansasii
- Mycobacterium chelonae
- Mycobacterium fortuitum
- Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:
 - Mycobacterium avium
 - Mycobacterium intracellulare

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

NOTA: La mayoría de las cepas de Staphylococcus meticilino y oxacilino-resistentes son resistentes a la Claritromicina.

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

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

Aerobios Gram-positivos:

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

Aerobios Gram-negativos:

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram- positivos:

- Clostridium perfringens
- Peptococcus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos:

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas:

- Borrelia burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter:

- Campylobacter jejuni

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

Pruebas de Susceptibilidad: los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de Claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para Claritromicina. Las

CIM se determinan por el método de dilución en caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de *Haemophilus influenzae* acorde con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico es el Medio de Test para *Haemophilus* (MTH). Con estos procedimientos un informe del laboratorio de "sensible" indica que es probable que el organismo infeccioso responda a la terapéutica. Un informe de "resistente" indica que probablemente no responda al tratamiento. El informe de "intermedio" sugiere que el efecto terapéutico de la droga puede ser equívoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra micobacterias: la Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie *M. avium* de *M. intracellulare*, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleicoalbúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina en especiesmicobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7.4. A pH 7.4, los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albúmina dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sidóticos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤ 4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM $\leq 0,5$ mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.

Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizarán técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gramnegativas y grampositivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias.

Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de *M. avium* o *M. intracellulare* son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra *Helicobacter pylori*: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra *H. pylori* aislado de pacientes con úlceras duodenales. Los métodos de susceptibilidad in vitro (microdilución en caldo, dilución en agar, Test E y difusión en disco) y productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el *H. pylori*. Los valores de las CIM de la Claritromicina y los tamaños de las zonas variarán dependiendo de la metodología de susceptibilidad empleada, del medio, los agregados de crecimiento, el pH, la concentración del inóculo testeado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.

Test de susceptibilidad para *H. pylori*: Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el *H. pylori*. Los valores de CIM para aislados de *H. pylori* recolectados durante los dos estudios clínicos evaluando Claritromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos durante

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

los estudios de Claritromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Claritromicina.

La interpretación de la susceptibilidad relacionada con la CIM se muestra en la siguiente tabla:

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

Propiedades Farmacocinéticas:

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, Este producto 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-hidroxiclaritromicina, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la 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-hidroxiclaritromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14-hidroxiclaritromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y N-desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la Claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1,2 g. de Claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y el 29.1% (esto incluyó un sujeto con solamente una muestra de materia fecal conteniendo 14.1%) de dichas dosis, respectivamente.

Pacientes: La Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Claritromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de dosis orales (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con barrera hematoencefálica normal). Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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

Compromiso hepático: En un estudio que comparó un grupo de sujetos sanos con otro con compromiso hepático a quienes se les administró 250 mg de Claritromicina dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer día, los niveles plasmáticos de estado constante y la depuración sistémica de la Claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En contraste, las concentraciones de estado constante del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado constante comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes. Dichos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosificación para sujetos con moderado o severo compromiso hepático pero con función renal normal.

Compromiso renal: Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en sujetos con compromiso renal. La constante de eliminación (K_{elim}) y la excreción urinaria fueron menores. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal; a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (Ver Posología – Forma de administración).

Ancianos: También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y la farmacocinética de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en hombres y mujeres ancianos sanos con las de hombres adultos jóvenes sanos.

En el grupo de ancianos, los niveles plasmáticos circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta que en el grupo más joven, tanto para la droga madre como su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Infecciones por Mycobacterium avium: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OHClaritromicina después de la administración de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones por M. avium, las concentraciones de Claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con HIV que recibieron 1 y 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la C_{max} de Claritromicina a estado constante oscilaron de 2 a 4 mcg/ml y de 5 a 10 mcg/ml, respectivamente. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

Administración concomitante de Omeprazol: Se realizó un estudio farmacocinético con 500 mg de Claritromicina 3 veces al día y 40 mg de Omeprazol una vez al día. Cuando la Claritromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada 8 horas, el valor de la C_{max} media a estado constante fue de aproximadamente 3.8 mcg/ml y el valor medio de la C_{min} fue de aproximadamente 1.8 mcg/ml. El área bajo la curva media (AUC₀₋₈) para la Claritromicina fue de 22.9 mcg·h/ml. El T_{max} y la vida media fueron de 2.1 hs. y 5.3 hs, respectivamente, cuando la Claritromicina se dosificó a 500 mg tres veces al día. En el mismo estudio, cuando la Claritromicina 500 mg tres veces al día fue administrada con 40 mg de Omeprazol diarios, se observaron incrementos en la vida media y en el AUC₀₋₂₄ del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC₀₋₂₄ medio del Omeprazol fue 89% mayor y el T_{1/2} promedio del Omeprazol fue 34% mayor cuando el Omeprazol fue administrado con

Claritromicina que cuando fue administrado solo. Cuando se administró Claritromicina con Omeprazol, la Cmax y Cmin a estado constante y el AUC0-8 de la Claritromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Claritromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Claritromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Claritromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Claritromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Claritromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Claritromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.

Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de Claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg la droga fue tóxica para todas las cepas analizadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

Pacientes pediátricos menores de 12 años: Se han realizado estudios clínicos con Claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben emplear Claritromicina suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral). La dosificación diaria recomendada en niños es de 7.5 mg/kg cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día, para infecciones no micobacterianas. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen involucrado y la severidad del cuadro. La suspensión preparada puede ser tomada independiente de las comidas, y puede ser ingerida con leche.

GUIA DE DOSIFICACIÓN (en base al peso corporal)			
Dosificación calculada sobre 7,5 mg/kg cada 12 horas			
Peso (kg)	Dosis c/12 horas	Mililitros a administrar (en base a la presentación utilizada).	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
9	62,5 mg	2,5 ml c/12 horas	1,25 ml c/12 horas
17	125 mg	5 ml c/12 horas	2,5 ml c/12 horas
25	187,5 mg	7,5 ml c/12 horas	3,75 ml c/12 horas
33	250 mg	10 ml c/12 horas	5 ml c/12 horas

Dosificación en pacientes con compromiso renal: En niños con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min, la dosificación de Claritromicina será reducida a la mitad, por ejemplo, hasta 250 mg una vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. La dosificación no será continuada más allá de los 14 días.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (M. Avium, M. intracellulare, M. Chelonae, M. Fortuitum, M. Kansasii) la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg de Claritromicina por día en dos dosis divididas hasta 500 mg dos veces al día. La Claritromicina se debe utilizar en combinación con otras drogas antimicobacterianas que hayan demostrado actividad in vitro contra CMA, incluyendo Etambutol, Clofazimina y Rifampicina. El tratamiento con Claritromicina se prolongará mientras sea demostrado un beneficio clínico. El agregado de otros agentes antimicobacterianos puede ser beneficioso.

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN:

Reconstituya la suspensión de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Agregar agua hasta la marca indicada por la flecha en el frasco.
- Agitar enérgicamente.
- Agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado en la flecha en el frasco.
- Agitar enérgicamente hasta que se forme una suspensión homogénea.

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

CONSERVE LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA A TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C) Y EMPLÉELA DENTRO DE LOS 14 DÍAS. NO REFRIGERAR. AGITE BIEN ANTES DE CADA USO.

AGITAR EL PRODUCTO ANTES DE USAR

Forma de Administración:

El producto contiene dos elementos dosificadores. Una medida tipo vasito graduado y una jeringa para volúmenes menores.

A) Administración con medida dosificadora:

- Luego de haber preparado la suspensión según las instrucciones detalladas más arriba, administre la misma con la medida dosificadora. La misma está graduada para administrar 2,5 o 5 ml.
- Lave la medida con agua tras su uso.
- Conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR. Agite bien antes de cada uso.

B) Administración con jeringa dosificadora

- Introduzca la jeringa en el frasco, hasta que la punta se sumerja aproximadamente 1 cm en el producto.
- Extraiga el émbolo hasta la marca correspondiente a la dosis a administrar.
- Vacíe el contenido de la jeringa en la boca del niño.
- Desarme la jeringa y lave sus componentes.

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 congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de 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 superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por H. pylori, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.

Suspender la claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al 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 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 intrahospitalaria, la claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la Clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum (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.

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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 rhabdomiólisis 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 rhabdomiólisis 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 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.

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

- Pacientes con artropatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de conducción o bradicardia clínicamente relevante
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina pacientes con hipopotasemia
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT
- Está indicada la administración concomitante de claritromicina junto con cisaprida y pimozida.

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

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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 vasoespasmo 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).

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina:

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que podría aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de Rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la Rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.

Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina, y de esa manera, disminuir los niveles plasmáticos de esta última, a la vez que aumentan aquellos de la 14(R)- hidroxí-Claritromicina-HO- Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HOClaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina: La Etravirina redujo la exposición de la Claritromicina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-Claritromicina, aumentaron. Debido a que el 14-OH-Claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium complex (CMA), la actividad global contra este germen puede alterarse y, por lo tanto, deberán considerarse otras alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el CMA.

Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos llevaron a aumentos de la concentración mínima de Claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y del área bajo la curva (AUC) del 33 % y del 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14-HO- Claritromicina no estuvieron afectadas significativamente por la administración concomitante de Fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de Claritromicina.

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de Ritonavir cada ocho horas y de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina.

La C_{max} de la Claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó 182%, y el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó una inhibición 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 HIV tales como Atazanavir y Saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales:

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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 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 Claritromicina, clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (por

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de

Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.

Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o Dideoxiinosina. Dado que la Claritromicina parece interferir con la absorción de la Zidovudina administrada simultáneamente por vía oral en adultos, esta interacción probablemente no será un problema cuando la Claritromicina se administre por vía endovenosa.

Fenitoína y Valproato: Se han presentado informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores de CYP3A, incluida la Claritromicina con drogas no consideradas como metabolizadas por CYP3A (por ejemplo, Fenitoína y Valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren concomitantemente con claritromicina. Se ha informado elevación de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:

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

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

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1.000 a <1/100)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela, entrisma
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 ²	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento ¹ , discinesia ³ , mareos, somnolencia ³ , temblor	Convulsión, aguesia, 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 ³ , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal ⁴ , constipación, xerostomía, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis ⁴ , hepatitis ¹ , alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, exantema maculopapuloso ²	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, púrpura de Schonlein-Henoch
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ² , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólisis ^{2, **} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatinemia aumentada ¹ , uremia aumentada ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	Flebitis en el sitio de la inyección ¹	Dolor en el sitio de la inyección ¹ , inflamación en el sitio de la inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1.000 a <1/100)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal ¹ , fosfatasa alcalina en sangre elevada ⁴ , lactato deshidrogenasa en sangre elevada ⁴	RIN elevado, tiempo de protrombina 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 del 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 HIV o enfermedades intercurrentes. En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 g. de Claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y elevaciones de la TGP y TGO.

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT

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

SOBREDOSIS

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Hospital de Niños Pedro de Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115

Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555

Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente.

NO CONSERVAR EN HELADERA.

PRESENTACIÓN

Tuclarit 125 y 250 se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir 60, 70, 100 y 140ml de suspensión oral, y dos elementos plásticos dosificadores graduados para su administración, medida dosificadora para 2,5 y 5 ml y jeringa graduada (ver Posología y Forma de Administración).

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.981

LABORATORIOS MAR S.A.

Av. Gaona 3875. CABA.

Director técnico: Santiago Di Battista - Farmacéutico.

Elaborado en: Galicia 2650 - CABA.

Envasado en: Galicia 2650 - CABA.

Acondicionado en: Av. Gaona 3875. CABA.



DI BATTISTA Santiago Hernan
CUIL 20239868526

IF-2020-62372477-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-15223584 PROSP 1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.10 11:06:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.10 11:06:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO:

TUCLARIT CLARITROMICINA 250 - 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

TUCLARIT 250 mg - Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina Polvo	250,00 mg
Almidón de Maíz	25,00 mg
Povidona - PVP K30	17,50 mg
Croscaramelosa sodica	12,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Celulosa Microcristalina	87,50 mg
Laca Amarillo de Quinolina	0,50 mg
Opadry II White 85F28751	12,00 mg

TUCLARIT 500 Mar – Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina Polvo	500,00 mg
Almidón de Maíz	50,00 mg
Povidona - PVP K30	35,00 mg
Croscaramelosa sodica	24,00 mg
Estearato de magnesio	16,00 mg
Celulosa Microcristalina	175,00 mg
Laca Amarillo de Quinolina	1,00 mg
Opadry II White 85F28751	24,00 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 HIV 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 (Ver Información Adicional)
7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

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 log2 más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de la Claritromicina es mayor a pH neutro que a Ph ácido. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra el complejo *Mycobacterium avium*, que consiste en *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium 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*
 - Mycobacterium intracellulare*

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

NOTA: La mayoría de las cepas de *Staphylococcus metilino* y oxacilino-resistentes son resistentes a la Claritromicina.

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

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

Aerobios Gram-positivos:

- Streptococcus agalactiae*
- Streptococi (grupo C, F, G)

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

Estreptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos:

Bordetella Pertussis

Pasteurella multocida

Anaerobios Gram- positivos:

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos:

Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas:

Borrelia burgdoferi

Treponema pallidum

Campylobacter:

Campylobacter jejuni

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

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

Actividad in vitro de la Claritromicina contra micobacterias: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie M. avium de M. intracellulare, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleicoalbúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina en especiesmicobacterianas. 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 microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM ≤0,5 mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.

Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizarán técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gramnegativas y grampositivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias.

Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points

para determinar si los aislados clínicos de M. avium o M. intracellulare son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra Helicobacter pylori: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra H. pylori aislado de pacientes con úlceras duodenales. Los métodos de susceptibilidad in vitro (microdilución en caldo, dilución en agar, Test E y difusión en disco) y productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de las CIM de la Claritromicina y los tamaños de las zonas variarán dependiendo de la metodología de susceptibilidad empleada, del medio, los agregados de crecimiento, el pH, la concentración del inóculo testeado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.

Test de susceptibilidad para H. pylori: Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el H. pylori. Los valores de CIM para aislados de H. pylori recolectados durante los dos estudios clínicos evaluando Claritromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos durante los estudios de Claritromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Claritromicina.

La interpretación de la susceptibilidad relacionada con la CIM se muestra en la siguiente tabla:

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

Propiedades Farmacocinéticas:

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 administrada 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.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Sujetos normales: Con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y promedió alrededor de 1 mcg/ml para la Claritromicina y 0.6 mcg/ml para el 14-hidroxiclaritromicina, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la Cmax de estado constante para la Claritromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzada 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-hidroxiclaritromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14-hidroxiclaritromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxiclaritromicina y N-desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la Claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1,2 g. de Claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y el 29.1% (esto incluyó un sujeto con solamente una muestra de materia fecal conteniendo 14.1%) de dichas dosis, respectivamente.

Pacientes: La Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Claritromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de dosis orales (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con barrera hematoencefálica normal). Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

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

Compromiso hepático: En un estudio que comparó un grupo de sujetos sanos con otro con compromiso hepático a quienes se les administró 250 mg de Claritromicina dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer día, los niveles plasmáticos de estado constante y la depuración sistémica de la Claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En contraste, las concentraciones de estado constante del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxiclaritromicina 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-hidroxiclaritromicina 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 significativo 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.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 25 de 41

Pharmacéutico M.N. 15.103
Director Técnico

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-OHClaritromicina después de la administración de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones por M. avium, las concentraciones de Claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con HIV que recibieron 1 y 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la 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 media (AUC0-8) 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 AUC0-24 del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC0-24 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 AUC0-8 de la Claritromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Claritromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Claritromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Claritromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Claritromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Claritromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Claritromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.

Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de Claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg la droga fue tóxica para todas las cepas analizadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

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

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: La dosis recomendada para adultos es 500 mg 2 veces al día. Deberá continuarse el tratamiento para infecciones diseminadas.

IF-2020-58679047-PAPN-DCA#AINMAT

avium (CMA) en pacientes con SIDA mientras se demuestre su eficacia clínica y bacteriológica. La Claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La continuación del tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas dependerá del criterio profesional.

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

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

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.

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 congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de 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 superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por *H. pylori*, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes.

Suspender la claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 27 de 41

Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al *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 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 intrahospitalaria, la claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la Clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum* (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.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

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 rhabdomiólisis 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 rhabdomiólisis 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 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.

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

- Pacientes con artropatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de conducción o bradicardia clínicamente relevante
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina pacientes con hipopotasemia
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT
- Está indicada la administración concomitante de claritromicina junto con cisaprida y pimozida.

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

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A

Página 29 de 41

SANTIAGO DI BATTISTA
Farmacéutico - M.N. 16.103
Dietista - M.N. 16.103

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 vasoespasmo 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).

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina:

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que podría aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de Rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la Rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.

Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina, y de esa manera, disminuir los niveles plasmáticos de esta última, a la vez que aumentan aquellos de la 14(R)- hidroxí-Claritromicina-HO- Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HOClaritromicina 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 HIV tales como Atazanavir y Saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales:

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 30 de 41

SANTIAGO B. BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

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 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 (C_{max} , AUC 0-24 y $t_{1/2}$ aumentaron en 30%, 89%, y 34%, respectivamente), por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.

Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil: Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa, es metabolizado al menos en parte por la CYP3A, y ésta puede ser inhibida por la Claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil, puede provocar probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil, cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.

Teofilina, Carbamazepina: Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) en los niveles circulantes de Teofilina o Carbamazepina cuando estas drogas se administraron concomitantemente con Claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.

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 Claritromicina, clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (por

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1.000 a <1/100)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela, eritrasma
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 psicótico, 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 ⁷ , 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, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, exantema maculopapuloso ³	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, púrpura de Schonlein-Henoch
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ² , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólisis ^{2, **} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatinemia aumentada ¹ , uremia aumentada ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	Flebitis en el sitio de la inyección ¹	Dolor en el sitio de la inyección ¹ , inflamación en el sitio de la inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1.000 a <1/100)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal ¹ , fosfatasa alcalina en sangre elevada ⁴ , lactato deshidrogenasa en sangre elevada ⁴	RIN elevado, tiempo de protrombina 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 del paciente con claritromicina.

** En algunos reportes de rabdomiólisis, claritromicina fue administrada concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o allopurinol.

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 HIV o enfermedades intercurrentes. En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 g. de Claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y elevaciones de la TGP y TGO.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 32 de 41 BATTISTA
Farmacéutico M.D. 16.103
Director Técnico

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

SOBREDOSIS

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 hs del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Hospital de Niños Pedro de Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115

Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555

Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

TUCLARIT 250 mg se presenta en envases conteniendo 14, 20, 28, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

TUCLARIT 500 mg se presenta en envases conteniendo 14, 20, 28, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.981

LABORATORIOS MAR S.A.

Av. Gaona 3875. CABA.

Director técnico: Santiago Di Battista - Farmacéutico.

Elaborado en: Galicia 2650, CABA.

Envasado en: Azcuénaga 3944/54 .Villa Lynch. Pcia. De Buenos Aires.

Acondicionado en Av. Gaona 3875. CABA.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

SANTIAGO DI BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-15223584 PROSP 2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 09:10:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 09:10:29 -03:00

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

TUCLARIT

**CLARITROMICINA 250 - 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**CLARITROMICINA 125 - 250 mg/5 ml
GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA ESTA INFORMACIÓN DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ESTE MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. Qué es TUCLARIT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TUCLARIT
3. Cómo tomar TUCLARIT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TUCLARIT
6. Contenido de TUCLARIT
7. Presentaciones de TUCLARIT

1. QUÉ ES TUCLARIT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TUCLARIT es un antibiótico del grupo de los macrólidos, activo frente a muchos gérmenes que causan infecciones de las vías respiratorias o de la piel, y las producidas por otros gérmenes menos comunes.

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.

Para que se usa TUCLARIT:

TUCLARIT se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles en:

- 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 leves 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).

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 35 de 41

ROBERTO DI BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TUCLARIT

No tome TUCLARIT si:

- Si es alérgico a claritromicina, otros antibióticos macrólidos como eritromicina o azitromicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- Si tiene un ritmo cardíaco irregular.
- Si padece graves problemas de riñón e hígado.
- Si está tomando ergotamina o dihidroergotamina o utiliza inhaladores de ergotamina para la migraña mientras está tomando claritromicina. Consulte a su médico para que le aconseje medicamentos alternativos.
- Si está tomando medicamentos denominados terfenadina, astemizol o terfenadina (medicamento para la fiebre del heno o alergias), cisaprida o domperidona (utilizado para problemas de estómago) o pimozida (medicamento que se usa para tratar ciertas enfermedades psiquiátricas) ya que tomar estos medicamentos con claritromicina puede provocar graves alteraciones del ritmo cardíaco. Consulte a su médico para que le aconseje medicamentos alternativos.
- Si está tomando ticagrelor (para impedir la formación de trombos en sus venas y utilizado en infartos y otros problemas de corazón) o ranolazina (para la angina de pecho).
- Si está tomando otros medicamentos que se sabe que causan graves alteraciones del ritmo cardíaco.
- Si tiene niveles anormalmente bajos de potasio en sangre (hipopotasemia).
- Si usted o alguien de su familia tiene antecedentes de trastornos en el ritmo cardíaco (arritmia cardíaca ventricular, incluyendo Torsade de Pointes) o anomalías en el electrocardiograma (ECG, registro eléctrico del corazón) llamado "síndrome de prolongación de QT".
- Si está tomando medicamentos denominados lovastatina o simvastatina (para disminuir los niveles de colesterol), ya que la combinación de estos medicamentos puede aumentar la aparición de efectos adversos. Consulte a su médico para que le aconseje medicamentos alternativos.
- Si está tomando colchicina (para la gota).

Tenga especial cuidado y consulte a su médico antes de tomar TUCLARIT

- Si Ud. tiene problemas cardíacos, enfermedad de las arterias coronarias, síndrome de QT largo (en Ud. o alguien de su familia) o alteraciones en los electrolitos (potasio o magnesio bajos en sangre)
- Si está tomando medicamentos que contengan cisaprida o pimozida
- si tiene alguna enfermedad del hígado,
- si usted padece alguna enfermedad del riñón (insuficiencia renal de moderada a grave), si usted es anciano,
- si está tomando colchicina porque puede producirse toxicidad,
- si ha tomado otros antibióticos 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 también rifabutina (que 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,
- si estuviera tomando lovastatina o simvastatina para disminuir su nivel de colesterol, porque al tomarse junto con claritromicina puede aumentar el riesgo de rabiomilosis (un trastorno que afectaría sus músculos),
- si estuviera tomando anticoagulantes orales porque se recomienda que le controlen el tiempo de protrombina.

Uso de otros medicamentos:

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

No debe tomarse TUCLARIT con alcaloides ergotámicos, astemizol, terfenadina, cisaprida, domperidona, pimizida, ticagrelor, ranolazina, colchicina, algunos medicamentos para tratar el colesterol alto y medicamentos conocidos por causar alteraciones graves en el ritmo cardiaco.

Esto es especialmente importante si está tomando medicamentos para:

- Problemas cardíacos (por ejemplo, digoxina, verapamilo, quinidina o disopiramida).
- Fluidificar la sangre (por ejemplo, warfarina).
- Migraña (por ejemplo, ergotamina o dihidroergotamina).
- Epilepsia o trastorno bipolar (carbamazepina, valproato, fenobarbital o fenitoína).
- Colesterol alto (por ejemplo, simvastatina o lovastatina).

O si está tomando algún medicamento llamado:

- Teofilina (usado en pacientes con dificultades para respirar, como el asma).
- Triazolam, alprazolam o midazolam (sedantes).
- Cilostazol (para la mala circulación).
- Metilprednisolona (un corticosteroide).
- Ibrutinib o vinblastina (para el tratamiento del cáncer).
- Ciclosporina (inmunosupresor).
- Rifabutina (para el tratamiento de algunas infecciones).
- Tacrolimus o sirolimus (para trasplantes de órganos y eczema severo).
- Sildenafil, tadalafil o vardenafil (para tratar la impotencia en hombres adultos o para la hipertensión arterial pulmonar (elevada presión arterial en los vasos sanguíneos del pulmón)).
- Zidovudina (para tratar los virus).
- Hierba de San Juan (producto a base de hierbas para tratar la depresión).
- Fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia).
- Nevirapina y efavirenz pueden disminuir los niveles de claritromicina.
- Rifampicina o rifapentina (para tratar la tuberculosis).
- Omeprazol (para tratar la acidez de estómago y úlceras estomacales o intestinales).
- Ritonavir (medicamento antiviral que se usa en el tratamiento de la infección por VIH) puede aumentar los niveles de claritromicina. La toma conjunta de atazanavir, etravirina y saquinavir (también medicamentos antivirales utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH) con claritromicina puede aumentar tanto los niveles de atazanavir (o saquinavir) y claritromicina.
- Itraconazol (un antifúngico) tomado junto con claritromicina puede aumentar los niveles de ambos medicamentos.
- Fluconazol, otro medicamento antifúngico, puede aumentar los niveles de claritromicina.
- Tolterodina (para tratar los síntomas del síndrome de vejiga hiperactiva). En algunos pacientes, los niveles de tolterodina pueden aumentar cuando se toma con claritromicina.
- Quetiapina (para esquizofrenia u otras situaciones psiquiátricas).
- Antibióticos beta lactámicos (ciertas penicilinas y cefalosporinas)
- Aminoglicósidos (usadas como antibióticos para tratar infecciones).
- Bloqueadores de los canales de calcio (medicamentos para tratar la presión arterial alta).

Toma de TUCLARIT con los alimentos y bebidas

Los comprimidos deben tomarse siempre junto con alimentos.

Uso durante el Embarazo y la Lactancia:

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo. Si está embarazada o cree que puede estarlo, no tome TUCLARIT 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.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

SANTIAGO DI BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

Conducción y uso de máquinas

No se conoce ningún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

3. CÓMO TOMAR TUCLARIT

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- TUCLARIT se administra por vía oral.
- Recuerde tomar su medicamento.
- Su médico le indicará la duración de su tratamiento con TUCLARIT. No suspenda el tratamiento antes, aunque se encuentre mejor, ya que no se obtendrán los resultados beneficiosos esperados.

TUCLARIT COMPRIMIDOS

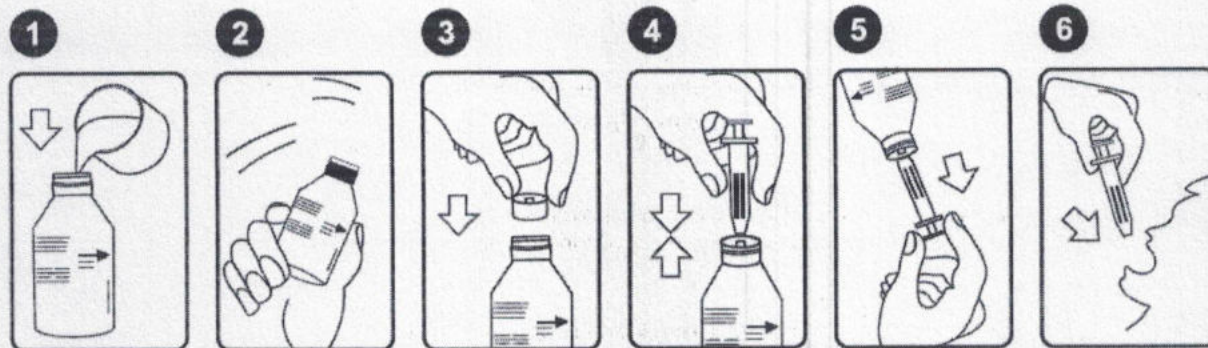
- Tome los comprimidos de TUCLARIT enteros, sin masticar ni triturar, con líquido.

TUCLARIT SUSPENSION**PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN:**

Reconstituya la suspensión de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Agregar agua hasta la marca indicada por la flecha en el frasco.
- Agitar enérgicamente.
- Agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado en la flecha en el frasco.
- Agitar enérgicamente hasta que se forme una suspensión homogénea.

Conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. **NO REFRIGERAR.** Agite bien antes de cada uso.

**AGITAR EL PRODUCTO ANTES DE USAR****Forma de Administración:**

El producto contiene dos elementos dosificadores. Una medida tipo vasito graduado y una jeringa para volúmenes menores.

A) Administración con medida dosificadora:

- Luego de haber preparado la suspensión según las instrucciones detalladas más arriba, administre la misma con la medida dosificadora. La misma está graduada para administrar 2,5 o 5 ml.
- Lave la medida con agua tras su uso.

B) Administración con jeringa dosificadora

- Introduzca la jeringa en el frasco, hasta que la punta se sumerja aproximadamente 1cm en el producto.
- Extraiga el émbolo hasta la marca correspondiente a la dosis a administrar.
- Vacíe el contenido de la jeringa en la boca del niño.
- Desarme la jeringa y lave sus componentes.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 38 de 41

DR. G. D. BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

DOSIFICACION

Su médico le indicará la dosis y duración de su tratamiento con este medicamento. La siguiente es una posología recomendada

TUCLARIT Comprimidos Recubiertos:**Adultos y niños de 12 años o mayores:**

- 1 comprimido de 250 mg dos veces al día.
- En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 500 mg dos veces al día.
- La duración usual del tratamiento es de 7 a 14 días
- La Claritromicina comprimidos puede ser tomado con o sin las comidas y puede ingerirse con leche.

TUCLARIT Granulado para suspensión oral:**Niños menores de 12 años:**

- Dosificación en pacientes con infecciones no micobacterianas: La dosis recomendada en niños es de 7.5 mg/kg cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día, para infecciones no micobacterianas.
- La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen involucrado y la severidad del cuadro.
- La suspensión preparada puede ser tomada independiente de las comidas, y puede ser ingerida con leche.

GUIA DE DOSIFICACIÓN (en base al peso corporal)			
Dosificación calculada sobre 7,5 mg/kg cada 12 horas			
Peso (kg)	Dosis c/12 horas	Mililitros a administrar (en base a la presentación utilizada).	
		125 mg/5 ml	250 mg/5 ml
9	62,5 mg	2,5 ml c/12 horas	1,25 ml c/12 horas
17	125 mg	5 ml c/12 horas	2,5 ml c/12 horas
25	187,5 mg	7,5 ml c/12 horas	3,75 ml c/12 horas
33	250 mg	10 ml c/12 horas	5 ml c/12 horas

- Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg de Claritromicina por día en dos dosis divididas hasta 500 mg dos veces al día.

Si olvidó tomar TUCLARIT Comprimidos Recubiertos:

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 toma más TUCLARIT del que debe:

Si ha tomado más TUCLARIT de lo que debe, cabe esperar la aparición de trastornos digestivos. 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. En caso de sobredosis o ingestión accidental, comuníquese a su médico, inmediatamente o concurra al hospital más cercano o, comuníquese al Servicio de Información Toxicológica:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Si interrumpe el tratamiento con TUCLARIT:

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, TUCLARIT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación, se describen los efectos adversos con relación a su frecuencia de aparición:

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

- *Muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- *Frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- *Poco frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- *Raros* (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- *Muy raros* (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas)

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes:* Candidiasis oral (infección en la boca por hongos)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Poco frecuentes:* Leucopenia (disminución del número de leucocitos totales). *Muy raros:* Trombocitopenia (disminución de la cantidad de plaquetas)

Trastornos del sistema inmunológico: *Poco frecuentes:* Reacciones alérgicas, cuya intensidad varía desde urticaria y síntomas cutáneos leves a anafilaxia (reacción alérgica severa).

Trastornos psiquiátricos: *Muy raros:* Ansiedad, insomnio, alucinaciones, psicosis, desorientación, despersonalización, pesadillas y confusión.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* Cefalea, cambios en el sentido del olfato. *Muy raros:* Mareo, vértigo, parestesias (sensaciones anormales), convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto: *Raros:* zumbidos de oídos. *Muy raros:* Pérdida reversible de la audición

Trastornos cardíacos: *Muy raros:* alteraciones del electrocardiograma, taquicardia y *torsade de pointes* (un tipo de taquicardia).

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia (alteración de la digestión), estomatitis (úlceras en la boca), glositis (inflamación de la lengua), cambios reversibles en la coloración de los dientes y la lengua, cambios desagradables en el sentido del gusto, por ejemplo, sabor amargo o metálico. *Muy raros:* Pancreatitis (inflamación del páncreas). El tratamiento con claritromicina se ha asociado en casos muy raros a colitis pseudomembranosa, con una gravedad que varía entre leve y potencialmente mortal.

Trastornos hepatobiliares: *Poco frecuentes:* Insuficiencia hepática, normalmente transitoria y reversible, así como hepatitis y colestasis, que pueden asociarse a ictericia. *Muy raros:* Se han descrito casos de insuficiencia hepática mortal, en especial en pacientes con problemas hepáticos previos o que usan otros fármacos hepatotóxicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Muy raros:* Síndrome de Stevens-Johnson (lesiones en la piel, boca y genitales) y necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad cutánea grave en que aparecen ampollas en la piel).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Poco frecuentes:* Artralgia (dolor en las articulaciones), mialgia (dolores musculares).

Trastornos renales y urinarios: *Muy raros:* Nefritis intersticial (trastorno del riñón por inflamación de algunas partes), fallo renal

Exploraciones complementarias: *Frecuentes:* Nitrógeno ureico en sangre elevado. *Poco frecuente:*

Prolongación del tiempo de protrombina, elevación de creatinina sérica, alteración de las pruebas hepáticas, aumento de las concentraciones de transaminasas. *Muy raros:* Se han observado casos de niveles bajos de azúcar en sangre, en especial después de la administración de medicamentos para la diabetes.

Pacientes inmunodeprimidos

Si bien en la actualidad no hay datos disponibles sobre el uso intravenoso de claritromicina en esta población de pacientes, sí existen datos sobre el uso de claritromicina en pacientes infectados por el VIH.

En adultos, los efectos adversos notificados con mayor frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración de la sensación del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, pérdida de audición y aumento de SGOT y SGPT. Otros acontecimientos adversos menos frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca.

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.

Busque atención médica de inmediato si presenta síntomas de ataque cardíaco o cerebrovascular, como dolor en el pecho, dificultad o problemas para respirar, dolor o debilidad en alguna parte o un lado del cuerpo o dificultad para hablar

5. CONSERVACIÓN DE TUCLARIT

Mantener este y cualquier medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.

Página 40 de 41

D. DI BATTISTA
Farmacéutico M.N. 16.103
Director Técnico

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
Conservar a temperatura ambiente (15-30°C).
Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente.
NO CONSERVAR EN HELADERA.

6. CONTENIDO del TUCLARIT:

TUCLARIT 500 cada Comprimido Recubierto contiene: Claritromicina 500mg, Excipientes: Almidón de maíz, Povidona K30, Croscaramelosa sódica, Celulosa Microcristalina, Estearato de magnesio, Amarillo de Quinolina Laca Aluminica, Opadry White, c.s.p.

TUCLARIT 125 mg cada 5 ml de Suspensión reconstituida contiene: Claritromicina 125mg. Excipientes: Acido cítrico anhidro, Citrato de Sodio di hidrato, Esencia de Frutilla, Esencia de Mora, Carboxi Metil Celulosa Sódica, E.D.T.A. di sódico, Laca Aluminica Amarillo Ocaso 20%, Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200), Sorbato de Potasio, Azúcar.

TUCLARIT 250 mg cada 5 ml de Suspensión reconstituida contiene: Claritromicina 250mg. Excipientes: Acido cítrico anhidro, Citrato de Sodio di hidrato, Esencia de Frutilla, Esencia de Mora, Carboxi Metil Celulosa Sódica, E.D.T.A. di sódico, Laca Aluminica Amarillo Ocaso 20%, Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200), Sorbato de Potasio, Azúcar.

7. PRESENTACIONES DE TUCLARIT.

TUCLARIT 250 y TUCLARIT 500 se presenta en envases conteniendo 14, 20, 28, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

TUCLARIT 125 y TUCLARIT 250 se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir 60, 70, 100 y 140ml de suspensión oral, y dos elementos plásticos dosificadores graduados para su administración, medida dosificadora para 2,5 y 5 ml y jeringa graduada (ver Posología y Forma de Administración).

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD-CERTIFICADO N° 56.981

ELABORADO EN: Galicia 2650, CABA / Azcuénaga 3944-Villa Lynch-Prov. de Bs. As.

COMERCIALIZADO Y DISTRIBUIDO POR:

LABORATORIOS MAR, Av. Gaona 3875, CABA, Tel. (011) 4582-5090

DIRECTOR TÉCNICO: Santiago H. Di Battista - Farmacéutico

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

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

IF-2020-58679047-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS MAR S.A.
SANTIAGO DI BATTISTA
M.N. 18.103
Director Técnico



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-15223584 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 08:31:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 08:31:35 -03:00