



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

DISPOSICIÓN N° **0190**

BUENOS AIRES, **11 ENE 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019930-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLARIBIOTIC 250 - CLARIBIOTIC 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 250 mg; 500 mg; CLARIBIOTIC 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, 125 mg - 250 mg - 125 mg - 250 mg - 500 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 48.968.

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

24



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

DISPOSICIÓN N° 0190

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 152 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLARIBIOTIC 250 - CLARIBIOTIC 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 250 mg; 500 mg; CLARIBIOTIC 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y

8,

9
4



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

DISPOSICIÓN N° **0190**

concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, 125 mg - 250 mg - 125 mg - 250 mg - 500 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 48.968 y Disposición N° 4866/00, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 59 a 92 y 135 a 151.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4866/00 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 75, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019930-11-6

DISPOSICIÓN N°

nc

0190

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0190** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.968 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLARIBIOTIC 250 - CLARIBIOTIC 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 250 mg; 500 mg; CLARIBIOTIC 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 125 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 250 / CLARITROMICINA - CLARIBIOTIC M.D. 500 / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL, 125 mg - 250 mg - 125 mg - 250 mg - 500 mg, respectivamente.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 4866/00.-	Prospectos de fs. 59 a 92 y 135 a 151, corresponde desglosar de fs. 59 a 75.-

Handwritten marks: a checkmark and the number '4'.



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.968 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **11** ENE 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-019930-11-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

0190

**Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

0190

BALIARDA S.A.



Proyecto de Prospecto

CLARIBIOTIC 250 / 500

Comprimidos recubiertos

CLARIBIOTIC 125 / 250

Granulado para suspensión oral

CLARIBIOTIC M.D. 125 / 250 / 500

CLARITROMICINA

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de CLARIBIOTIC 250 contiene:

Claritromicina 250,00 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 144,00 mg

Povidona 31,20 mg

Polietilenglicol 6000 33,00 mg

Ac-Di-Sol 30,00 mg

Talco 14,00 mg

Estearato de Magnesio 8,00 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 6,00 mg

Propilenglicol 3,00 mg

Bióxido de Titanio 3,00 mg

Cada comprimido recubierto de CLARIBIOTIC 500 contiene:

Claritromicina 500,00 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 176,00 mg

Povidona 43,07 mg

Polietilenglicol 6000 44,69 mg

Croscarmelosa sódica 25,00 mg

Talco 5,37 mg

Estearato de magnesio 15,00 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 5,37 mg

Propilenglicol 2,78 mg

Dióxido de titanio 2,69 mg

Laca aluminica de amarillo quinolina 23,30 µg

Cada 5 ml de la suspensión reconstituida de CLARIBIOTIC 125 contiene:

Claritromicina 125,00 mg


Dra. Estelita Padreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.

Excipientes:

Carbopol 934	58,86 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa P55	77,19 mg
Aceite de castor	7,71 mg
Avicel CL611	50,00 mg
Esencia de dulce de leche	150,00 mg
Ciclamato de sodio	25,00 mg
Sacarina sódica	25,00 mg
Benzoato de sodio	25,00 mg
Dióxido de titanio	50,00 mg
Azúcar c.s.p.	3300,00 mg

Cada 5 ml de la suspensión reconstituida de CLARIBIOTIC 250 contiene:

Claritromicina	250,00 mg
----------------	-----------

Excipientes:

Carbopol 934	117,72 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa P-55	154,38 mg
Aceite de castor	15,43 mg
Avicel CL611	50,00 mg
Esencia de dulce de leche	150,00 mg
Ciclamato de sodio	25,00 mg
Sacarina sódica	25,00 mg
Benzoato de sodio	25,00 mg
Dióxido de titanio	50,00 mg
Azúcar c.s.p	3300,00 mg

Cada sobre monodosis de CLARIBIOTIC M.D. 125 contiene:

Claritromicina	125,00 mg
----------------	-----------

Excipientes:

Carbopol 934	58,86 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	77,19 mg
Aceite de castor	7,71 mg


Dra. Estela Farreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



Almidón pregelatinizado	50,00 mg
Esencia de naranjas	150,00 mg
Ciclamato de sodio	25,00 mg
Sacarina sódica	25,00 mg
Dióxido de titanio	50,00 mg
Azúcar	c.s.p. 5,00 g

Cada sobre monodosis de CLARIBIOTIC M.D. 250 contiene:

Claritromicina	250,00 mg
Excipientes:	
Carbopol 934	117,72 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	154,38 mg
Aceite de castor	15,43 mg
Almidón pregelatinizado	50,00 mg
Esencia de naranjas	150,00 mg
Ciclamato de sodio	25,00 mg
Sacarina sódica	25,00 mg
Dióxido de titanio	50,00 mg
Azúcar	c.s.p. 5,00 g

Cada sobre monodosis de CLARIBIOTIC M.D. 500 contiene:

Claritromicina	500,00 mg
Excipientes:	
Carbopol 934	235,43 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	308,75 mg
Aceite de castor	30,85 mg
Almidón pregelatinizado	50,00 mg
Esencia de naranjas	150,00 mg
Ciclamato de sodio	25,00 mg
Sacarina sódica	25,00 mg
Dióxido de titanio	50,00 mg
Azúcar	c.s.p. 5,00 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico macrólido semisintético.

INDICACIONES:

Dra. Estela Ferreyra

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



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

Adultos:

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

Neumonía adquirida en la comunidad debida a Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.

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

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

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

Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a M. avium o M. intracellulare.

Úlcera duodenal para la erradicación de H. Pylori, en presencia de inhibidores de la secreción ácida.

Prevención de la enfermedad diseminada por el CMA en pacientes con infección HIV avanzada.

Niños:

Otitis media aguda causada por Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis o Streptococcus pneumoniae.

Faringitis / amigdalitis causada por Streptococcus pyogenes.

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

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

Neumonía adquirida en la comunidad debida a Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.

Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a M. avium o M. intracellulare.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

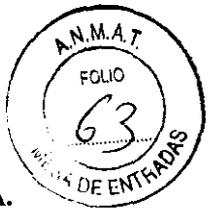
Dra. Estela Ferrer
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



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

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

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

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

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

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

Micobacterias: Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende: Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

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

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

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

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

Anaerobios gramnegativos: Prevotella melaninogenica.

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

Otros microorganismos aerobios: Chlamydia trachomatis.

El principal metabolito hepático de claritromicina, la 14-hidroxi claritromicina tiene también actividad antibacteriana en el hombre. La actividad sobre la mayoría de los microorganismos es una o dos veces menor que la de la droga madre, pero sobre H. influenzae es el doble. En estudios in vitro e in vivo se ha demostrado que claritromicina y 14- hidroxi claritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a H. influenzae. Sin embargo, para aislados del complejo Mycobacterium Avium (CMA) el metabolito 14- hidroxi fue 4 a 7 veces menos activo que la claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA se desconoce.

Actividad in vitro contra micobacterias: Datos in vitro e in vivo (animales) demostraron que este antibiótico tiene actividad significativa frente a dos especies de micobacterias: M. avium y M. leprae.

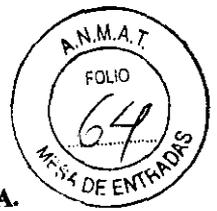
Actividad in vitro de la claritromicina contra Helicobacter pylori: Claritromicina es bactericida para Helicobacter pylori, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a Helicobacter pylori es mayor a pH neutro que a pH ácido.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

01903

BALIARDA S.A.



FARMACOCINÉTICA:

En el hombre, después de su administración oral, la claritromicina se absorbe rápidamente, siendo la biodisponibilidad absoluta de comprimidos conteniendo 250 mg de claritromicina del 50 %. En el adulto, la biodisponibilidad de 10 ml de la suspensión de 125 mg / 5 ml o 250 mg / 5 ml fue similar a la de los comprimidos de 250 ó 500 mg de claritromicina, respectivamente.

En niños, la claritromicina ha demostrado una buena biodisponibilidad y su perfil farmacocinético concuerda con los resultados obtenidos en adultos a los que se les administró la misma formulación en suspensión. Los resultados indicaron que la droga se absorbe rápida y extensamente en los niños salvo por una leve demora en el comienzo de la absorción.

Claritromicina se distribuye ampliamente por todo el organismo. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco administrado en comprimidos, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. En el adulto, la administración de 250 mg de claritromicina como suspensión en forma conjunta con la comida ocasiona una disminución leve de la $C_{máx}$ y de la extensión de la absorción, mientras que en niños se observa un aumento leve de dichos parámetros.

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

Con dosis de 250 mg en comprimidos, dos veces al día, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario se alcanzó en 2 ó 3 días, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y de su principal metabolito 14-hidroxi claritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Luego de la administración de 250 mg de claritromicina como suspensión dos veces al día en adultos sanos en ayunas, la concentración plasmática máxima en el estado estacionario se alcanzó a los 2-3 días de la primera toma, y la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito 14-hidroxi claritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 7 horas, respectivamente.

Con dosis de 500 mg dos veces al día, los niveles de 14-hidroxi claritromicina a estado estacionario no aumentaron proporcionalmente con las dosis de claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada con las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas.

En adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 500 mg de claritromicina en comprimidos cada 12 horas, un 20 % de la dosis más baja y el 30 % de la más alta se excretó en la orina como droga sin metabolizar. En cambio, luego de una dosis oral de 250 mg cada 12 horas como suspensión (125 mg de claritromicina / 5 ml), aproximadamente un 40 % es excretado en la orina como droga sin metabolizar. Sin embargo, el clearance renal de la claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. La eliminación fecal representó el 40,2 % y el 29,1 % de dichas dosis respectivamente.

Dra. Estela Ferrer
Apoderada

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



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

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

Insuficiencia hepática: no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del estado estacionario y el clearance sistémico de la claritromicina entre individuos normales y pacientes con disfunción hepática. En cambio, las concentraciones de estado estacionario del metabolito 14 – OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática.

Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado estacionario comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes.

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

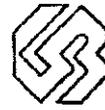
Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis usual recomendada de claritromicina es 250 mg (1 comprimido de Claribiotic 250 ó 1 sobre de Claribiotic M.D. 250) dos veces al día. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 500 mg (1 comprimido de Claribiotic 500 ó 1 sobre de Claribiotic M.D. 500) dos veces por día. La duración usual del tratamiento es de 6 a 14 días.

Niños de 6 meses a 12 años: la dosis usual recomendada es de 7,5 mg/kg cada 12 horas, hasta un máximo de 500 mg dos veces al día, para infecciones no micobacterianas. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días.

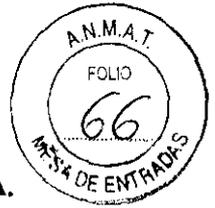
Dra. Estela Ferréyra
Aprobada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
S.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



La duración del tratamiento para faringitis estreptocócica y otitis media aguda deberá ser como mínimo de 10 días.

Guía posológica:

- CLARIBIOTIC 125 / 250

Peso (kg)	Dosis °/12 hs.	CLARIBIOTIC 125	CLARIBIOTIC 250
8-11*	62,5 mg	2,5 ml °/12 hs.	1,25 ml °/12 hs.
12-19	125 mg	5 ml °/12 hs.	2,5 ml °/12 hs.
20-29	187,5 mg	7,5 ml °/12 hs.	3,75 ml °/12 hs.
30-40	250 mg	10 ml °/12 hs.	5 ml °/12 hs.

* Niños con < 8 kg: 7,5 mg/kg 2 veces al día.

- CLARIBIOTIC M.D. 125 / 250 / 500

Peso (kg)	Dosis °/12 hs.
12-19	125 mg (1 sobre de Claribiotic M.D. 125 cada 12 hs.)
30-40	250 mg (1 sobre de Claribiotic M.D. 250 cada 12 hs.)

Pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina inferior a 30 ml / min): reducir la dosis de claritromicina a la mitad; por ejemplo, 250 mg 1 vez al día ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. En estos pacientes el tratamiento no deberá continuarse más allá de los 14 días.

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

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

Infecciones micobacterianas:

Profilaxis: para la prevención de la enfermedad diseminada por CMA la dosificación de claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día. En niños la dosis recomendada es de 7,5 mg/kg dos veces al día hasta 500 mg dos veces al día (véase Guía posológica en pacientes pediátricos). No se han realizado estudios con claritromicina para la profilaxis de la enfermedad por CMA en la población pediátrica. La dosis recomendada deriva de los estudios con claritromicina en el tratamiento de la enfermedad por CMA en niños.

Tratamiento:

Adultos: la dosis inicial recomendada es 500 mg 2 veces al día.

Niños: la dosis recomendada es de 7,5 mg/kg dos veces al día hasta 500 mg dos veces al día (véase Guía posológica en pacientes pediátricos).

La claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos.

En pacientes con SIDA el tratamiento para infecciones diseminadas por el CMA deberá continuarse en tanto se demuestre eficacia clínica y bacteriológica.

Erradicación de H. Pylori (para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal):

Dra. Estela Ferreyra
[Firma]
 Podología

[Firma]
 DANIEL VILLALBA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14.478

0190

BALIARDA S.A.



asociada a enfermedades subyacentes graves y / o medicaciones concomitantes, se reportaron casos fatales. Discontinuar inmediatamente la administración de claritromicina si se presentan signos o síntomas de hepatitis.

PRECAUCIONES:

Generales:

Se deberá considerar la posibilidad de resistencia cruzada entre la claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

La prescripción de claritromicina en ausencia de una prueba o una sospecha firme de infección o como indicación profiláctica puede no proveer un beneficio para el paciente, e incrementa el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a la droga.

En pacientes tratados con claritromicina se reportó exacerbación de la miastenia gravis y aparición de síntomas de síndrome miasténico.

En pacientes con antecedentes de porfiria aguda no debe administrarse claritromicina en combinación con ranitidina citrato de bismuto. (Véase *Interacciones medicamentosas*)

Poblaciones especiales:

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

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

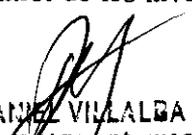
Embarazo y lactancia: no se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia. Estudios con claritromicina en distintas especies animales han demostrado efectos adversos sobre la evolución de la preñez y / o el desarrollo embrionario en dosis que produjeron niveles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

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de claritromicina en pacientes pediátricos menores de 6 meses no ha sido establecida. La seguridad de claritromicina no ha sido estudiada en pacientes menores de 20 meses con CMA.

Interacciones medicamentosas:

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


Dra. Estela Berreyra
Aprobada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

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

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

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

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

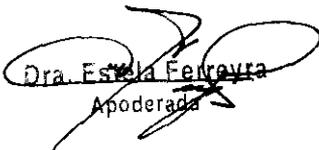
Terfenadina: se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual se ha asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, torsade de pointes y fibrilación ventricular (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

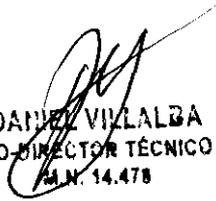
En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la terfenadina y prolongación del intervalo QT, los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

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

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

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


Dra. Estela Ferrer
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478



BALIARDA S.A.



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

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

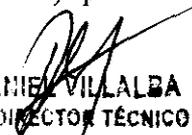
Ritonavir: la administración concomitante de ritonavir provoca un incremento de 77 % en el ABC de claritromicina y un 100 % de disminución en el ABC de 14-hidroxi claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no es necesaria ninguna reducción de la dosis en pacientes tratados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

Atazanavir: tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe una evidencia de interacción medicamentosa bidireccional. Tras la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día), el ABC de claritromicina y de atazanavir aumenta un 94% y 28% respectivamente; por lo tanto, cuando se administran conjuntamente, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Dado que las concentraciones de 14-hidroxyclearitromicina se reducen significativamente (un 70%) cuando la claritromicina se administra junto con atazanavir, debe considerarse un tratamiento antibacteriano alternativo para infecciones por Mycobacterium avium. No deben administrarse dosis de claritromicina mayores a 1000 mg por día concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

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

Drogas metabolizadas por el sistema citocromo P 450: como con otros antibióticos macrólidos, el uso de claritromicina en pacientes que reciben concomitantemente drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (ej. warfarina, alcaloides del ergot, triazolam, midazolam, lovastatin, disopiramida, ciclosporina, alprazolam, cilostazol, metilprednisolona, pimizida, quinidina, rifabutina, sildenafil, tacrolimus, alfentanilo, vinblastina, bromocriptina, carbamazepina y metilprednisolona) puede estar


Dra. Estela Ferreyra
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

019



BALIARDA S.A.



asociado con elevaciones en los niveles de estas drogas. No se recomienda la co-administración de los mencionados fármacos con claritromicina

Se han reportado asimismo interacciones de eritromicina o claritromicina con drogas no metabolizadas por el CYP3A, incluyendo hexobarbital, fenitoína, y valproato.

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

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

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

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

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

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

Tolterodina: la vía primaria del metabolismo de tolterodina es CYP2D6, en las poblaciones carentes de esta vía (metabolizadores lentos), el metabolismo se realiza a través de la CYP3A. La inhibición de la vía

Dra. Estela Ferreira
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 34.478

0190



BALIARDA S.A.



CYP3A por efecto de la administración de claritromicina provoca un aumento significativo de la concentración plasmática de tolterodina, por lo que puede ser necesario reducir la dosis cuando se administra claritromicina.

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Habitualmente la claritromicina es bien tolerada y los efectos adversos son leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente reportados en adultos luego de la administración de comprimidos conteniendo claritromicina son de tipo gastrointestinal: diarrea (3%), náuseas (3%), dispepsia (2 %), y dolor abdominal (2 %). También se ha reportado cefalea (2 %), alteración del gusto (3%), y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. En pacientes pediátricos, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son diarrea (6 %), vómitos (6 %), dolor abdominal (3 %), rash (3 %) y cefalea (2 %).

Reacciones adversas post-comercialización:

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

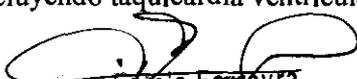
Otros efectos adversos observados tras la administración oral de claritromicina fueron:

Alérgicos: urticaria y erupciones leves de la piel hasta anafilaxia, síndrome de Stevens – Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

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

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

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


Estela Fernández
Apoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190

BALIARDA S.A.



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

Otros: glositis, estomatitis, moniliasis oral y decoloración de la lengua, decoloración de dientes (reversible usualmente con una limpieza dental realizada por un odontólogo), anorexia, vómitos, pancreatitis, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y nefritis intersticial.

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

Alteraciones de Laboratorio:

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

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

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

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

Pacientes Inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 y 2 g de claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y sequedad bucal.

En base a este criterio, alrededor del 2 – 3 % de los pacientes inmunodeprimidos que recibieron 1 ó 2 g de claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de TGO y TGP y recuento de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tuvieron niveles elevados de nitrógeno ureico. Se observó una incidencia levemente mayor de valores anormales en pacientes que recibieron 4 g diarios en todos los parámetros, excepto en el recuento leucocitario.

Claritromicina en suspensión se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos con SIDA para el tratamiento de infecciones micobacterianas. Los episodios adversos más frecuentemente informados, excluyendo aquellos relacionados con la enfermedad primaria del paciente, fueron: zumbidos, sordera, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash purpúrico, pancreatitis y amilasa aumentada. Entre los pacientes tratados con < 15 mg/kg/día de claritromicina, sólo uno presentó niveles elevados de bilirrubina total clínicamente significativos, entre aquellos tratados con 15 a < 25 mg/kg/día, hubo un solo informe de niveles

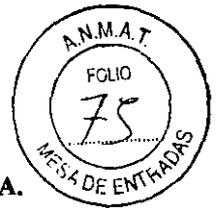
Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

0190



BALIARDA S.A.



elevados de TGP y nitrógeno ureico y niveles disminuidos de plaquetas clínicamente significativos. Dichas anormalidades no se observaron con la dosis más alta (> 25 mg/kg/día).

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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

PRESENTACIÓN:

CLARIBIOTIC 250 / 500: Envases con 7, 8, 12, 14 y 16 comprimidos recubiertos.

CLARIBIOTIC 125 / 250: Frascos con granulado para preparar 60 ml de suspensión acompañado de vaso dosificador graduado y jeringa dosificadora graduada.

CLARIBIOTIC M.D. 125 / 250 / 500: Envases con 10, 14, 20, 21 y 30 sobres monodosis.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Conservación:

CLARIBIOTIC 250 / 500 (Comprimidos recubiertos): Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C y protegido de la luz.

CLARIBIOTIC 125 / 250 (Granulado para suspensión oral): Almacenar a temperatura entre 15 y 30 °C. Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente durante un máximo de 14 días. No conservar en heladera.

CLARIBIOTIC M.D. 125 / 250 / 500 (Granulado para suspensión oral): Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 48968

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...


Dra. Estela Perreyra
Aptoderada


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478