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

DISPOSICIÓN Nº 1641

BUENOS AIRES, 11 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021251-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto KLARICID U.D. / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 500 mg, autorizado por el Certificado N° 38.778.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 167 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 1641

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 66 a 92, desglosando de fojas 66 a 74, para la Especialidad Medicinal denominada KLARICID U.D. / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 500 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.778 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-021251-13-5

DISPOSICIÓN Nº 1641

nc

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1641

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 66 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

KLARICID U.D **Lista M299**

CLARITROMICINA 500 mg

Comprimidos de liberación modificada - Expendio bajo receta archivada - Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido contiene: Claritromicina 500 mg; Ácido Cítrico anhidro, 128,00 mg; Alginato de sodio, 120,00 mg; Alginato sódico-cálcico, 15,00 mg; Lactosa, 115,00 mg; Povidona K30, 30,00 mg; Talco, 30,00 mg; Ácido esteárico, 21,00 mg; Estearato de magnesio, 10,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 cps, 9,81 mg; Polietilenglicol 400, 3,27 mg; Polietilenglicol 8000, 3,27 mg; Dióxido de titanio, 1,65 mg; Colorante amarillo quinolina E104, laca aluminica, 1,23 mg; Ácido sórbico, 0,16 mg.

ACCION TERAPEUTICA

La Claritromicina es un antibiótico macrólido semi-sintético. Código ATC: J01F A09

INDICACIONES

Klaricid U.D. está indicado para el tratamiento de:

- Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis), y
- Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela).
- Tratamiento de infecciones odontológicas

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos., así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo Mycobacterium avium (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente de una dilución de un $\log_2$ más potente que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra Legionella pneumophila, y Mycoplasma pneumoniae. 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 kansasli
- Mycobacterium chelonae
- Mycobacterium fortuitum
- Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:
- Mycobacterium avium
- Mycoabacterium 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.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, **pero su significado clínico es desconocido**. La Claritromicina exhibe in vitro con-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 62 MESA DE ENTRADAS

centraciones 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
- Streptocci (grupo C, F, G)
- Estreptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram- positivos

- Clostridium perfringens
- Peptococus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

- Borrelia burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter

- Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Claritromicina, la 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.

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).

Propiedades Farmacocinéticas

La cinética de la Claritromicina de liberación modificada administrada por vía oral ha sido estudiada en humanos adultos y comparada con los comprimidos de liberación inmediata de 250 y 500 mg. Se encontró que el grado de absorción era equivalente cuando se administraba una misma dosis total diaria. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 50%. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en humanos después de dosis múltiples. Basado en el hallazgo de absorción equivalente, los siguientes datos in vivo e in vitro son aplicables a la formulación de liberación modificada.

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 al 41% con concentraciones de 45 mcg/ml sugirió que los sitios de unión podían llegar a saturarse, pero esto solamente ocurrió a concentraciones muy superiores de los niveles terapéuticos de la droga.

Sujetos normales: En sujetos sin previo ayuno a los que se les administró 500 mg diarios de Claritromicina de liberación modificada, la concentración sérica máxima de estado constante de Claritromicina y 14-OH fueron 1.3 y 0.48 mcg/ml respectivamente. La vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fueron de aproximadamente 5.3 y 7.7 horas respectivamente. Con dosis de 1 g diario de Claritromicina de liberación modificada (2 de 500 mg), la concentración plasmática máxima a estado constante para Claritromicina y su metabolito hidroxilado promedió 2.4 mcg/ml y 0.67 mcg/ml respectivamente. La vida media de la droga madre al nivel de dosificación de 1 g fue aproximadamente 5.8 horas, mientras que el nivel del metabolito fue aproximadamente 8.9 horas. La T_{max} para las dosis de 500 mg y 1 g fue aproximadamente de 6 horas. A estado constante, los niveles de 14-OH-Claritromicina no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina y la vida media aparente de Claritromicina y su metabolito tendieron a ser más prolongadas a las más altas dosis. 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. La excreción urinaria representó aproximadamente el 40% de la dosis de Claritromicina. La eliminación fecal representó aproximadamente el 30%.

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). Las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas.

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 de liberación inmediata dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 68 MESA DE ENTRADAS

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 en 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 de liberación inmediata 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 Contraindicaciones y Posología – Forma de administración).

Ancianos: También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y los perfiles farmacocinéticos de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina de liberación inmediata 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 para 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.

Pacientes pediátricos: No se ha evaluado la administración de Claritromicina UD en niños menores de 12 años.

Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina utilizando sistemas activados y no activados de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no mostraron evidencia de potencial mutagénico en concentraciones de 25 mcg/Placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg la droga fue tóxica para todas las cepas estudiadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis usual recomendada de Claritromicina en adultos de 12 años o mayores es 1 comprimido de liberación modificada de 500 mg por día junto con las comidas. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 2 comprimidos por día. La duración usual del tratamiento es de 5 a 14 días, excluyendo los tratamientos para la neumonía extrahospitalaria y sinusitis los cuales requieren de 6 a 14 días. No partir ni masticar los comprimidos de Claritromicina de liberación modificada.

No se deberá usar la Claritromicina de liberación modificada en pacientes con compromiso renal significativo (clearance de creatinina inferior a 30 ml./min), debido a que no será posible efectuar una adecuada reducción de la dosis con esta presentación. Para esta población de pacientes se deberá emplear, en cambio, Claritromicina de liberación inmediata (Ver Contraindicaciones). Para pacientes con función renal moderada (clearance de creatinina entre 30-60ml/min) se deberá implementar una reducción de la dosis de un 50%, resultando en una dosis máxima de un comprimido de Claritromicina de liberación modificada por día.

CONTRAINDICACIONES

La Claritromicina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes. Como la dosis no puede ser reducida a menos de 500 mg/día, la Claritromicina de liberación modificada está contraindicada en pacientes con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min. Pueden utilizarse los comprimidos de Claritromicina de liberación inmediata en este tipo de pacientes.

Astemizol, Cisapride, Terfenadina y Pimozina: 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 alcaloides ergotamínicos (por ejemplo Ergotamina o Dihidroergotamina) está contraindicada ya que puede producir ergotismo (ver Interacciones Medicamentosas).
La claritromicina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración concomitante de Claritromicina y Midazolam vía oral está contraindicada (ver Interacciones Medicamentosas).

La Claritromicina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia ventricular, incluyendo torsades de pointes (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes con hipokalemia (debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes que padecen falla hepática severa combinada con falla renal.

La Claritromicina (y otros potentes inhibidores del CYP3A4) no deben ser utilizadas concomitantemente con la Colchicina.
La administración concomitante de Ticagrelor o Ranolazina está contraindicada.

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 bac-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 69 MESA DE ENTRADAS

terias 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.

La colitis seudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al Clostridium Difficile (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

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).

La administración concomitante de Colchicina y Claritromicina está contraindicada (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 intravenoso (ver Interacciones Medicamentosas).

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. El monitoreo de la función vestibular y auditiva deberá llevarse a cabo durante y después del tratamiento.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca severa, hipomagnesemia, bradicardia (<50 latidos por minuto), ó cuando sea coadministrada con otros productos medicinales asociados a la prolongación del intervalo QT. (Ver Interacciones Medicamentosas). La Claritromicina no debe ser usada en pacientes con prolongación del intervalo QT de origen congénito o adquirido ó historia de arritmia ventricular (Ver Contraindicaciones).

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, 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, y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos.-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).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):
El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones). Se debe tener precaución cuando se prescriba Claritromicina con otras estatinas. Se han reportado casos de Rabdomiolisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de miopatía. En situaciones en que el uso concomitante de Claritromicina con estatinas no puede evitarse, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no depende del metabolismo de CYP3A, por ejemplo fluvastatina.
(Ver Interacciones Medicamentosas).

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

164

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 70 MESA DE ENTRADAS

Hipoglucemiantes orales/Insulina: La administración concomitante de Claritromicina e hipoglucemiantes orales ***(tales como sulfonilureas)*** y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. 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.

Excipientes: Claritromicina UD contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia a la Lapp lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo: 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 Claritro-icina 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.

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 cardiacas 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 cardiacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (Ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina (comprimidos) y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos.

Alcaloides Ergotamínicos: 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 Alcaloides Ergotamínicos está contraindicada. (Ver Contraindicaciones)

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con Claritromicina aumenta su concentración en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han reportado casos de Rabdomiólisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Si el tratamiento con Claritromicina no puede evitarse, la terapia con Lovastatina o Simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

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

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoina, 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 uveitis.

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

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

Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos llevó 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.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1641

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 71 MESA DE ENTRADAS

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Ritonavir 200 mg cada 8 horas y Claritromicina 500 mg cada 12 horas, provocó una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La C_{max} de la Claritromicina aumentó alrededor de un 31%, la C_{min} aumentó 182% y el AUC aumentó alrededor del 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-[R]-hidroxiclaritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no será necesario ninguna reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, deberán considerarse los siguientes ajustes en la dosis: para pacientes con un clearance de creatinina entre 30-60 ml/min. se reducirá la dosis de Claritromicina alrededor de un 50%, resultando en una dosis máxima de un comprimido de Claritromicina de liberación modificada por día. No se deberá usar la Claritromicina de liberación modificada en pacientes con compromiso renal significativo (clearance de creatinina inferior a 30 ml./min), debido a que no será posible efectuar una adecuada reducción de la dosis con esta presentación. Para esta población de pacientes se deberá emplear, en cambio, Claritromicina de liberación inmediata. No serán coadministradas con Ritonavir dosis de Claritromicina mayores de 1 g/día. 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

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.

Se han reportado casos de hipoglucemia con la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida. Por lo tanto los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados durante la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida.

Hipoglucemientes Orales/Insulina: Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como Nateglinida y Repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por la Claritromicina puede estar involucrado y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

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, pero esta lista no es exhaustiva. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoina, 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 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 administran 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 (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.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1640

M.A.T. FOLIO Nº 72 MESA DE ENTRADAS

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. (Ver Advertencias y Precauciones).

Colchicina: La Colchicina es un sustrato para la CYP3A y para el transportador de eflujo, P-glicoproteina (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. La dosis de Colchicina debe ser reducida cuando se la coadministra con Claritromicina en pacientes con función renal y hepática normal. El uso concomitante de Claritromicina y Colchicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Ver Advertencias y Precauciones – y Contraindicaciones).

Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glucoproteina (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 (clearence de creatinina 30 a 60 ml/min) la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un clearence de creatinina <30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 75% utilizando la formulación de Claritromicina apropiada. Dosis de Claritromicina mayores a 1 g por día no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa.

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 C_{max} de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y C_{max} de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquéllos 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 solo 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.

Bloqueantes de los Canales de Calcio: Deberá tenerse cuidado cuando se administre concomitantemente Claritromicina y bloqueantes de los canales de calcio que son metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo Verapamilo, Amlodipina, Diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones de Claritromicina así como la de los bloqueantes de los canales de calcio pueden incrementarse debido a su interacción. Se han observados casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que tomaron Claritromicina y Verapamilo en forma concomitante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con Claritromicina, tanto para adultos como para pacientes pediátricos, son dolor abdominal, diarrea, nauseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos. No hay una diferencia significativa en la incidencia de éstas reacciones adversas gastrointestinales durante los estudios clínicos entre pacientes con o sin infección micobacteriana preexistente.

En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencia post-marketing para todas

Dra. María Alejandra Blanco
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1641

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 73 MESA DE ENTRADAS

las formulaciones de Claritromicina. Las reacciones consideradas por lo menos como posiblemente relacionadas con la Claritromicina se presentan por clasificación por sistema y órgano y por frecuencia con la siguiente convención: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), infrecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y se desconoce (reacciones adversas de la experiencia post-comercialización; no pueden ser estimadas de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada agrupación de frecuencia cuando se pudo evaluar la gravedad.

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1.000 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 seudomembranosa, erisipela, eritrasma,
Sistema hemolinfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitopenia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoidea[1], hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, ***Angioedema***
Trastornos metabólicos y nutricionales			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3]	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, ***manía***
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento[1], discinesia[1], mareos, somnolencia[7], temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
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-glutamiltransferasa elevada[4]	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa[1], prurito, urticaria, exantema maculopapuloso[3]	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2,**], miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatininemia aumentada[1], uremia aumentada[1]	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	Flebitis en el sitio de la inyección[1]	Dolor en el sitio de la inyección[1], inflamación en el sitio de la inyec-	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1641

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 74 MESA DE ENTRADAS

		ción[1]		
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 administrada concomitantemente con otros fármacos que se sabe están asociados con rabdomiólisis (tales como 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

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 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Tel.: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Tel.: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Tel.: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACION

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

PRESENTACION

Klaricid UD se presenta en envases conteniendo 4, 5, 6, 8, 10, 50, 100, 250 y 500 comprimidos de liberación modificada.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA 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° 38.778

Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240 – Piso 12 (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica.

Última Revisión: Diciembre 2013

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.