



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-89893626-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-89893626-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CLARITROMICINA NORTHIA / CLARITROMICINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE IV, CLARITROMICINA 500 mg/Frasco - Ampolla; aprobado por Certificado N° 45.350.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CLARITROMICINA NORTHIA / CLARITROMICINA, Forma

farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE IV, CLARITROMICINA 500 mg/Frasco - Ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-10895725-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.350, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-89893626-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.08 10:27:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.08 10:27:40 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CLARITROMICINA NORTHIA
CLARITROMICINA
Polvo Liofilizado para Inyectable IV
(Código ATC: J01 FA)

FÓRMULA

Cada Frasco ampolla contiene:

Claritromicina 500 mg

Ácido lactobiónico c.s.

Hidróxido de Sodio 0,1 N/Ácido Clorhídrico 1N c.s.

Cada ampolla de agua bidestilada estéril:

Agua para inyecciones c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES:

Claritromicina IV 500 mg está indicado en adultos y niños mayores de 12 años.

Claritromicina IV 500 mg está indicado siempre que se requiera terapia parenteral para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles en las siguientes condiciones.

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, por ejemplo, bronquitis aguda y crónica y neumonía.
- Infecciones del tracto respiratorio superior, por ejemplo, sinusitis y faringitis.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (p. Ej., Foliculitis, celulitis, erisipela)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina". (Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Clasificación ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, macrólido Código ATC: J01FA09

Modo de acción:

La claritromicina es un antibiótico que pertenece al grupo de antibióticos macrólidos. Ejerce su acción antibacteriana al unirse selectivamente a la subunidad ribosómica de los años 50 de las bacterias susceptibles,



evitando la translocación de los aminoácidos activados. Inhibe la síntesis de proteínas intracelulares de bacterias susceptibles.

El 14-hidroxi metabolito de la claritromicina, un producto del metabolismo del fármaco original, también tiene actividad antimicrobiana. El metabolito es menos activo que el compuesto original para la mayoría de los organismos, incluido *Mycobacterium* spp. Una excepción es la *Haemophilus influenzae*, donde el metabolito 14-hidroxi es dos veces más activo que el compuesto original. Claritromicina 500 mg / vial Polvo para solución inyectable suele ser activo contra los siguientes organismos in vitro:

Bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (susceptible a la meticilina); *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos del grupo A); alfa- hemolítico streptococcus (grupo viridans); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Bacterias Gram-negativo: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Micoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Otros organismos: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobios: *Bacteroides fragilis* sensible a macrólidos; *Clostridium perfringens*; Especies de *Peptococcus*; Especies de *Peptostreptococcus*; *Propionibacterium acnes*.

La claritromicina tiene actividad bactericida contra varias cepas bacterianas. Estos organismos incluyen *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Brahamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* and *Campylobacter* spp.

La actividad de la claritromicina contra *H. pylori* es mayor a pH neutro que a pH ácido.

PUNTOS DE INTERRUPCIÓN

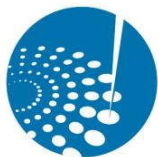
Los siguientes puntos de corte han sido establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST)

Puntos de interrupción (MIC, mg/L)		
Microorganismo	Susceptible (\leq)	Resistencia ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, Cy G	0.25 mg/L	0.5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 mg/L	0.5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0.25 mg/L ¹	0.5 mg/L

1 Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF), que distinguen los aislamientos de tipo salvaje de aquellos con susceptibilidad reducida.

"IE" indica que no hay pruebas suficientes de que la especie en cuestión sea un buen objetivo para la terapia con el fármaco.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS



El metabolito microbiológicamente activo 14-hidroxiclaritromicina se forma por metabolismo de primer paso como lo indica la menor biodisponibilidad del metabolito después de la administración intravenosa. Después de la administración intravenosa, los niveles sanguíneos de claritromicina alcanzados superan ampliamente la MIC 90s para los patógenos comunes y los niveles de 14-hidroxiclaritromicina exceden las concentraciones necesarias para patógenos importantes, Ej. H. influenzae.

La farmacocinética de la claritromicina y el metabolito 14-hidroxi no es lineal; el estado de equilibrio se alcanza el día 3 de la administración intravenosa. Después de una dosis única de 500 mg IV durante 60 minutos, aproximadamente un 33% de claritromicina y un 11% de 14-hidroxiclaritromicina se excretan en la orina a las 24 horas.

Claritromicina 500 mg no contiene tartrazina u otros colorantes azoicos, lactosa o gluten.

Datos preclínicos sobre seguridad

Fertilidad, reproducción y teratogenicidad

No se han realizado estudios de fertilidad con la administración intravenosa (I.V.) de claritromicina. Los estudios de fertilidad y reproducción oral en ratas no han mostrado efectos adversos.

Los estudios de toxicidad embriofetal intravenosa no demostraron evidencia de toxicidad embriofetal o teratogenicidad en dosis tóxicas para la madre de hasta 160 mg / kg / día en ratas (~ 1,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en mg / m²) y 30 mg / kg / día en conejos (~ 0,6 veces la MRHD sobre una base de mg / m²). En conejos, la pérdida fetal en el útero se produjo con una dosis intravenosa de 33 mg / m², que es 17 veces menor que la MRHD de 618 mg / m². Los estudios de teratogenicidad oral en ratas, conejos y monos no demostraron teratogenicidad de la claritromicina en las dosis más altas probadas hasta 1,5, 2,4 y 1,5 veces la MRHD de 1 g / día P.O. sobre una base de mg / m² en las respectivas especies. Sin embargo, un estudio similar en ratas Sprague-Dawley indicó una incidencia baja (6%) de anomalías cardiovasculares que parecían deberse a la expresión espontánea de cambios genéticos. Dos estudios orales en ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de paladar hendido a 1000 mg / kg / día (~ 5 veces la MRHD de 1 g / día P.O. en base a mg / m²). Se observó pérdida embrionaria en monos, pero solo a niveles de dosis claramente tóxicos para las madres.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:

Solo para administración intravenosa.

La terapia intravenosa se puede administrar durante 2 a 5 días en el paciente muy enfermo y debe cambiarse a la terapia con claritromicina oral siempre que sea posible según lo determine el médico.

Adultos: La dosis recomendada de Claritromicina IV 500 mg es de 1,0 gramo al día, dividida en dos dosis de 500 mg, debidamente diluidas como se describe a continuación.

Niños mayores de 12 años: igual que adultos.

Niños menores de 12 años: No se recomienda el uso de Claritromicina IV 500 mg en niños menores de 12 años. Utilice Claritromicina Pediátrica Suspensión.

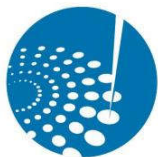
Ancianos: Igual que para los adultos.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal que tienen un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad de la dosis normal recomendada.

La solución final para la infusión se prepara de la siguiente manera:

1. Preparar la solución inicial de Claritromicina Northia IV agregando 10 ml de agua estéril para inyección al frasco-ampolla de 500 mg. Emplear únicamente agua estéril para inyección, ya que otros diluyentes pueden producir precipitación durante la reconstitución. No utilizar diluyentes que contengan conservadores o sales inorgánicas.

Nota: Cuando el producto se reconstituye en forma descripta, la solución resultante contiene un efectivo preservativo antibacteriano: cada ml contiene 50 mg de Claritromicina. El producto reconstituido deberá emplearse dentro de las 24 horas si se almacena a temperatura ambiente (25° C) o dentro de las 48 horas si se lo conserva a 5° C.



2. El producto reconstituido (500 mg en 10 ml de agua para inyección) deberá ser agregado a 250 ml de uno de los siguientes diluyentes antes de su administración:

Dextrosa al 5% en Ringer Lactato, Dextrosa al 5%, Ringer Lactato, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0,3%, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0,45% y Cloruro de Sodio al 0,9%.

No se deberá agregar ningún agente farmacológico ni químico a la mezcla IV de Claritromicina sin antes haber determinado su efecto sobre la estabilidad química y física de la solución.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos.

La administración concomitante de claritromicina y alcaloides del cornezuelo de centeno (p. Ej., Ergotamina o dihidroergotamina) está contraindicada, ya que puede producir toxicidad por cornezuelo de centeno.

La administración concomitante de claritromicina y midazolam oral está contraindicada.

La administración concomitante de claritromicina y lomitapida está contraindicada.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y cualquiera de los siguientes fármacos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina, ya que esto puede provocar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

No se debe administrar claritromicina a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT congénita o adquirida documentada) o arritmia cardíaca ventricular, incluida la torsades de pointes.

La administración concomitante con ticagrelor o ranolazina está contraindicada.

La claritromicina no debe usarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía, incluida rhabdomiólisis.

Como ocurre con otros inhibidores potentes del CYP3A4, no se debe utilizar claritromicina en pacientes que toman colchicina.

No se debe administrar claritromicina a pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia o hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

No se debe utilizar claritromicina en pacientes que padecen insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.

- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.

- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.

- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.

- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.

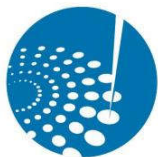
- Mantenga su calendario de vacunación al día.

El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos, especialmente durante los primeros tres meses de embarazo.

La claritromicina se metaboliza principalmente en el hígado. Por tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática.

También se debe tener precaución al administrar claritromicina a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Con claritromicina se ha informado disfunción hepática, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y / o colestásica, con o sin ictericia. Esta disfunción hepática puede ser grave y suele ser reversible. Se han notificado casos de insuficiencia hepática mortal. Algunos pacientes pueden haber tenido una



enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y se comuniquen con su médico si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática, como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen sensible. Se ha informado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluidos los macrólidos, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la claritromicina, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede provocar un crecimiento excesivo de *C. difficile*. Se debe considerar la CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos.

Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que la CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, se debe considerar la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se deben realizar pruebas microbianas e iniciar un tratamiento adecuado. Deben evitarse los fármacos que inhiben la peristalsis.

Ha habido informes poscomercialización de toxicidad por colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Se han notificado muertes en algunos de estos pacientes. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam, y midazolam intravenoso u oromucoso.

Eventos cardiovasculares:

En pacientes tratados con macrólidos, incluida claritromicina, se ha observado una prolongación del intervalo QT, que refleja efectos sobre la repolarización cardíaca que imparten un riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsades de pointes. Debido al mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), el uso de claritromicina está contraindicado: en pacientes que toman cualquiera de los siguientes fármacos: astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina; en pacientes que presenten alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia o hipopotasemia; y en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular.

Además, la claritromicina debe usarse con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante;
- Pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT distintos de los contraindicados

Los estudios epidemiológicos que investigan el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo poco común a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociados con macrólidos, incluida la claritromicina.

La consideración de estos hallazgos debe equilibrarse con los beneficios del tratamiento al prescribir claritromicina.

Neumonía: en vista de la resistencia emergente de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante que se realicen pruebas de sensibilidad al prescribir claritromicina para la neumonía extrahospitalaria. En la neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina debe usarse en combinación con antibióticos apropiados adicionales.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos de gravedad leve a moderada: estas infecciones suelen ser causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante que se realicen pruebas de sensibilidad. En los casos en los que no se pueden utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, se considera que los macrólidos solo desempeñan un papel en



algunas infecciones de la piel y los tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné vulgar y erisipela y en situaciones en las que no se puede utilizar el tratamiento con penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (por ejemplo, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)) , el tratamiento con claritromicina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse con urgencia el tratamiento adecuado.

La claritromicina debe usarse con precaución cuando se administra junto con medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución al prescribir claritromicina con otras estatinas. Se ha notificado rhabdomiólisis en pacientes que toman claritromicina y estatinas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

En situaciones en las que no se puede evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de la estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no dependa del metabolismo del CYP3A (p. Ej., fluvastatina).

Agentes hipoglucemiantes orales / insulina: El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales (como sulfonilurias) y / o insulina puede provocar una hipoglucemia significativa. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Anticoagulantes orales: existe riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas en el índice internacional normalizado (INR) y el tiempo de protrombina cuando la claritromicina se coadministra con warfarina. El INR y los tiempos de protrombina deben controlarse con frecuencia mientras los pacientes reciben claritromicina y anticoagulantes orales al mismo tiempo.

Se debe tener precaución cuando se coadministra claritromicina con anticoagulantes orales de acción directa como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

El uso prolongado puede, como con otros antibióticos, resultar en colonización con un mayor número de bacterias y hongos no susceptibles. Si se producen superinfecciones, se debe instituir la terapia adecuada.

También se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros fármacos macrólidos, así como lincomicina y clindamicina.

Excipientes:

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar Claritromicina Suspensión Pediátrica 125 mg / 5 ml de Claritromicina Suspensión Pediátrica 250 mg / 5 ml. Al prescribir a pacientes diabéticos, se debe tener en cuenta el contenido de sacarosa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de los siguientes fármacos está estrictamente contraindicado debido al potencial de efectos graves de interacción farmacológica:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina:

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que reciben claritromicina y cisaprida de forma concomitante. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluidas taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

Se han observado efectos similares en pacientes que toman claritromicina y pimozida de forma concomitante. Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina dando lugar a un aumento de los niveles de terfenadina que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas, como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un aumento de 2 a 3 veces en el nivel sérico del metabolito ácido de terfenadina y en una prolongación del intervalo QT que no



condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Alcaloides del cornezuelo:

Los informes posteriores a la comercialización indican que la coadministración de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina se ha asociado con toxicidad aguda por cornezuelo de centeno caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicada.

Midazolam oral

Cuando se coadministró midazolam con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral de midazolam. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicada.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. Se han recibido informes de rabdomiólisis de pacientes que toman claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si no se puede evitar el tratamiento con claritromicina, se debe suspender el tratamiento con lovastatina o simvastatina durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución al prescribir claritromicina con estatinas. En situaciones en las que no se puede evitar el uso concomitante de claritromicina con estatinas, se recomienda prescribir la dosis más baja registrada de la estatina. Se puede considerar el uso de una estatina que no dependa del metabolismo del CYP3A (p. Ej., Fluvastatina). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina

Los fármacos que son inductores de CYP3A (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina que conducen a una eficacia reducida. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A, que podrían aumentar debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inductor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina dio como resultado un aumento de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.

Se sabe o se sospecha que los siguientes medicamentos afectan las concentraciones circulantes de claritromicina; Puede ser necesario ajustar la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

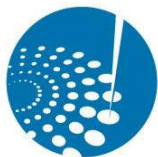
Los inductores potentes del sistema de metabolismo del citocromo P450, como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la claritromicina y, por tanto, reducir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-OH-claritromicina, un metabolito que también microbiológicamente activo. Dado que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14-OH-claritromicina son diferentes para diferentes bacterias, el efecto terapéutico pretendido podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina e inductores enzimáticos.

Etravirina

La exposición a claritromicina se redujo con etravirina; sin embargo, aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-claritromicina. Debido a que la 14-OH-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general contra este patógeno puede verse alterada; por lo tanto, se deben considerar alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo aumentos en la concentración mínima de claritromicina (C_{min}) y el área bajo la curva (AUC) en el estado estacionario medio del 33% y el 18% respectivamente. Las concentraciones en estado



estacionario del metabolito activo 14-OH-claritromicina no se vieron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario ajustar la dosis de claritromicina.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada ocho horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas produjo una marcada inhibición del metabolismo de claritromicina. La C_{max} de claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó en un 182% y el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-OH-claritromicina. Debido a la gran ventana terapéutica de la claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con insuficiencia renal, se deben considerar los siguientes ajustes de dosis: Para pacientes con CLCR de 30 a 60 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Para pacientes con CLCR <30 ml / min la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. Las dosis de claritromicina superiores a 1 g / día no deben coadministrarse con ritonavir. Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal reducida cuando se usa ritonavir como potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos atazanavir y saquinavir (ver la sección siguiente, Interacciones farmacológicas bidireccionales).

Efecto de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A

La coadministración de claritromicina, que se sabe que inhibe el CYP3A, y un fármaco metabolizado principalmente por el CYP3A puede asociarse con elevaciones en las concentraciones del fármaco que podrían aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos del fármaco concomitante.

El uso de claritromicina está contraindicado en pacientes que reciben los sustratos de CYP3A astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

El uso de claritromicina también está contraindicado con alcaloides del cornezuelo, midazolam oral, inhibidores de la HMG CoA reductasa metabolizados principalmente por CYP3A4 (p. ej., lovastatina y simvastatina), colchicina, ticagrelor y ranolazina.

La administración concomitante de claritromicina con lomitapida está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento notable de las transaminasas.

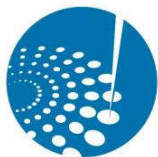
Se requiere precaución si se coadministra claritromicina con otros fármacos conocidos como sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un margen de seguridad estrecho (p. ej., carbamazepina) y / o el sustrato es ampliamente metabolizado por esta enzima. Se pueden considerar ajustes de dosis y, cuando sea posible, las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A deben controlarse de cerca en pacientes que reciben al mismo tiempo claritromicina. Los fármacos o clases de fármacos que se sabe o se sospecha que son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A incluyen (pero esta lista no es completa) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metadona, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, oral anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixaban), antipsicóticos atípicos (por ejemplo, quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafilo, sirolimus, tacrolimus, triazolam y vinblastina.

Los fármacos que interactúan mediante mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Ha habido informes posteriores a la comercialización de torsades de pointes que ocurren con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Electrocardiogramas deben controlar la prolongación del intervalo QT durante la coadministración de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben controlarse durante el tratamiento con claritromicina.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de hipoglucemia con la administración concomitante de claritromicina y disopiramida. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de glucosa en sangre durante la administración concomitante de claritromicina y disopiramida.



Agentes hipoglucemiantes orales / insulina

Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina puede estar involucrada y podría causar hipoglucemia cuando se usa concomitantemente. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de omeprazol aumentaron (C_{max} , AUC₀₋₂₄ y $t_{1/2}$ aumentaron en un 30%, 89% y 34%, respectivamente), por la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue de 5.2 cuando se administró omeprazol solo y de 5.7 cuando se coadministró omeprazol con claritromicina.

Anticoagulantes orales de acción directa (DOACs)

El dabigatrán DOAC es un sustrato para el transportador de e-flujo P-gp. El Rivaroxabán y el apixabán se metabolizan a través de CYP3A4 y también son sustratos de la P-gp. Se debe tener precaución cuando se coadministra claritromicina con estos agentes, especialmente a pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Sildenafil, tadalafil y vardenafil

Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por CYP3A, y CYP3A puede inhibirse con claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de claritromicina con sildenafil, tadalafil o vardenafil probablemente resultaría en una mayor exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se debe considerar la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafil y vardenafil cuando estos medicamentos se coadministran con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un aumento modesto pero estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.

Tolterodina

La ruta principal de metabolismo de la tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población desprovista de CYP2D6, la vía de metabolismo identificada es a través de CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición de CYP3A da como resultado concentraciones séricas de tolterodina significativamente más altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, como claritromicina en la población de metabolizadores lentos de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (p. Ej., Alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando se coadministró midazolam con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2.7 pliegues después de la administración intravenosa de midazolam. Si se coadministra midazolam intravenoso con claritromicina, se debe vigilar estrechamente al paciente para permitir el ajuste de la dosis. La entrega del medicamento midazolam por vía bucal, que podría evitar la eliminación presistémica del fármaco, probablemente dará como resultado una interacción similar a la observada después del midazolam intravenoso en lugar de la administración oral. Las mismas precauciones también deben aplicarse a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluidos triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen del CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es poco probable que se produzca una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (CNS) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere vigilar al paciente para detectar un aumento de los efectos farmacológicos del CNS.

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina



La colchicina es un sustrato tanto para CYP3A como para el transportador de salida, la glicoproteína P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben CYP3A y Pgp. Cuando se administran juntas claritromicina y colchicina, la inhibición de Pgp y / o CYP3A por claritromicina puede conducir a una mayor exposición a colchicina.

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato del transportador de salida, la glicoproteína P (Pgp). Se sabe que la claritromicina inhibe la Pgp. Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede conducir a una mayor exposición a digoxina. También se han notificado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que reciben claritromicina y digoxina de forma concomitante en la vigilancia poscomercialización. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos compatibles con la toxicidad por digoxina, incluidas arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben controlarse cuidadosamente mientras los pacientes reciben digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

La administración oral simultánea de tabletas de claritromicina y zidovudina a pacientes adultos infectados por el HIV puede resultar en una disminución de las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Dado que la claritromicina parece interferir con la absorción de zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede evitarse en gran medida escalonando las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el HIV que toman suspensión de claritromicina con zidovudina o didesoxiinosina. Esta interacción es poco probable cuando la claritromicina se administra mediante perfusión intravenosa.

Fenitoína y valproato

Ha habido informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores de CYP3A, incluida la claritromicina con fármacos que no se cree que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomiendan las determinaciones de los niveles séricos de estos fármacos cuando se administran concomitantemente con claritromicina. Se han informado niveles elevados de suero.

Interacciones farmacológicas bi-direccionales

Atazanavir

Tanto la claritromicina como el atazanavir son sustratos e inhibidores de CYP3A, y existe evidencia de una interacción farmacológica bi-direccional. La coadministración de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) resultó en un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y una disminución del 70% en la exposición a 14-OH-

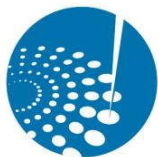
claritromicina, con un aumento del 28% en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de la claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml / min), la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75% utilizando una formulación de claritromicina adecuada. Las dosis de claritromicina superiores a 1000 mg por día no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina y bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a la interacción. Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol

Tanto la claritromicina como el itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, lo que da lugar a una interacción farmacológica bidireccional. La claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol, mientras que el itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina.



Los pacientes que toman itraconazol y claritromicina concomitantemente deben ser monitoreados de cerca para detectar signos o síntomas de aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto la claritromicina como el saquinavir son sustratos e inhibidores de CYP3A, y existe evidencia de una interacción farmacológica bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos dio como resultado valores de AUC y Cmax en estado estacionario de saquinavir que fueron 177% y 187% más altos que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente un 40% más altos que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de dosis cuando los dos medicamentos se administran conjuntamente durante un tiempo limitado en las dosis / formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción de medicamentos que utilizan la formulación de cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados con la cápsula de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones de los estudios de interacción farmacológica realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia con saquinavir / ritonavir. Cuando se coadministra saquinavir con ritonavir, se deben tener en cuenta los efectos potenciales de ritonavir sobre la claritromicina.

Se debe advertir a los pacientes que toman anticonceptivos orales que si se presentan diarrea, vómitos o hemorragia intermenstrual, existe la posibilidad de falla anticonceptiva.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo. Sobre la base de resultados variables obtenidos de estudios en animales y la experiencia en humanos, no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo embrionario. Algunos estudios observacionales que evalúan la exposición a la claritromicina durante el primer y segundo trimestre han informado un mayor riesgo de aborto espontáneo en comparación con el no uso de antibióticos u otro uso de antibióticos durante el mismo período. Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas importantes con el uso de macrólidos, incluida la claritromicina durante el embarazo, proporcionan resultados contradictorios.

Por tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo sin sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Amamantamiento

No se ha establecido la seguridad de claritromicina para su uso durante la lactancia en lactantes. La claritromicina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. Se ha calculado que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibiría aproximadamente el 1.7% de la dosis materna de claritromicina ajustada al peso.

Fertilidad

En ratas, los estudios de fertilidad no han mostrado ninguna evidencia de efectos nocivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre el efecto de claritromicina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el potencial de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden ocurrir con el medicamento, antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

a. RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

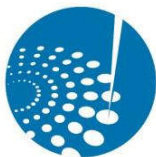
Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con claritromicina tanto en la población adulta como en la pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y concuerdan con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de estas reacciones adversas gastrointestinales durante los ensayos clínicos entre la población de pacientes con o sin infecciones micobacterianas preexistentes.


b. RESUMEN TABULADO DE REACCIONES ADVERSAS

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y de experiencia poscomercialización con claritromicina en comprimidos de liberación inmediata, gránulos para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada. Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se muestran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia postcomercialización; no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando se puede evaluar la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	No conocido * (no se puede estimar a partir de la disponibilidad datos)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela,
Sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del Sistema inmune			Reacción anafilactoide ¹ , hipersensibilidad	Reaccion anafiláctica. angioedema
Trastornos del metabolismo y nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo ³	Trastorno psicótico, estado de confusión ⁵ , despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, dolor de cabeza	Pérdida del conocimiento ¹ , discinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁵ , temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastorno del oído y de laberinto			Vértigo, hipoacusia, acúfenos	Sordera



Trastornos cardiacos			Paro cardiaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, extrasístoles ¹ , palpitaciones	Torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilación ¹		Hemorragia
Trastorno respiratorios, torácicos y mediastínicos			Astma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vomitando,	Esofagitis ¹ , gastroesofágico	Pancreatitis aguda decoloración de la lengua,
		dispepsia, náuseas, dolor abdominal	enfermedad por reflujo ² , gastritis, proctalgia ² , estomatitis, glositis, distensión abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de función hepática anormal	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ , aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa aumentado ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa ¹ , prurito, urticaria, exantema maculopapular ³	Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. Ej., Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), acné



Trastornos musculoesquelético y conectivos de los tejidos			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólisis ^{2,6} , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre ¹ , sangre urea aumentada ¹	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio	Flebitis en el lugar de la inyección ¹	Dolor en el lugar de la inyección ¹ , inflamación en el lugar de la inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Investigaciones			Relación de globulina de albúmina anormal ¹ , aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ⁴ , lactato deshidrogenasa en sangre aumento ⁴	Aumento del índice internacional normalizado, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina

1- Reacciones adversas notificadas solo para la formulación de Polvo para concentrado para solución para perfusión

2- Reacciones adversas notificadas solo para la formulación de tabletas de liberación prolongada

3- Reacciones adversas notificadas solo para la formulación de granulado para suspensión oral

4- Reacciones adversas notificadas solo para la formulación de tabletas de liberación inmediata

5,6

* Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se estima que la exposición del paciente es superior a mil millones de días de tratamiento para el paciente con claritromicina.

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

La flebitis en el lugar de la inyección, el dolor en el lugar de la inyección y la inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

En algunos de los informes de rabdomiólisis, se administró claritromicina concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (CNS) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente para detectar un aumento de los efectos farmacológicos sobre el CNS.

Ha habido informes raros de comprimidos de claritromicina ER en las heces, muchos de los cuales han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluidas ileostomía o colostomía) o funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal más cortos. En varios informes, se han producido residuos de comprimidos en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten residuos de comprimidos en



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

las heces y no mejoren su estado deben cambiar a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo, suspensión) u otro antibiótico.

Población especial: reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección e).

Poblaciones Pediátricas

Se han realizado ensayos clínicos con la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben usar la suspensión pediátrica de claritromicina.

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Otras Poblaciones Especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes con SIDA (AIDS) y otros pacientes inmunodeprimidos tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los eventos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o enfermedad intercurrente.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia por pacientes tratados con dosis diarias totales de 1000 mg y 2000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones de la audición, suero. Elevaciones de transaminasa glutámico oxalacética (SGOT) y piruvato transaminasa glutámico sérico (SGPT). Los eventos adicionales de baja frecuencia incluyeron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron comparables para los pacientes tratados con 1000 mg y 2000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes para los pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4000 mg de claritromicina. En estos pacientes inmunodeprimidos, las evaluaciones de los valores de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores fuera del nivel seriamente anormal (es decir, el límite alto o bajo extremo) para la prueba especificada. Sobre la base de estos criterios, alrededor del 2% al 3% de los pacientes que recibieron 1000 mg o 2000 mg de claritromicina al día tenían niveles elevados anormales de SGOT y SGPT, y recuentos anormalmente bajos de glóbulos blancos y plaquetas. Un porcentaje menor de pacientes en estos dos grupos de dosis también tenían niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre. Se observaron incidencias ligeramente más altas de valores anormales en los pacientes que recibieron 4000 mg al día para todos los parámetros excepto los glóbulos blancos.

SOBREDOSIS

Se ha reportado que la ingesta de grandes cantidades de Claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales. Un paciente con historia de trastorno bipolar, ingirió 8 g de Claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas que acompañan a la sobredosis deberán ser tratadas mediante la pronta eliminación de la droga no absorbida y medidas de apoyo. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de la Claritromicina no son afectados apreciablemente por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"



(011) - 4658-7777

(011) - 4654-6648

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez



(011) - 4962-6666

(011) - 4962-2247

Presentaciones:



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Envases conteniendo 1, 25, 50 y 100 frasco-ampollas acompañados de 1, 50 y 100 ampollas de agua bidestilada estéril x 10 ml, respectivamente, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo de Hospitales.
Envases conteniendo 1 y 25 frasco-ampollas siendo el último para Uso exclusivo Hospitalario.

Conservación:

Conservar este medicamento a temperatura ambiente desde 15º C hasta 30º C, protegido de la luz.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45350

Elaborado en: GEMEPE S.A. Av 12 de Octubre 4444, Partido de Quilmes, Pcia de Buenos Aires. República Argentina

Directora Técnica: Paula Fernandez – Farmacéutica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

Fecha de última revisión:

Aprobado por disposición:



FERNANDEZ Paula Alejandra
CUIL 27239425394



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-89893626- LAB INTERNACIONAL - Prospectos - Certificado N45.350

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.03 22:47:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.03 22:47:22 -03:00