



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-91663214-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-91663214-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KLARICID PEDIATRICO / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: GRANULOS PARA RECONSTITUIR - SUSPENSIÓN ORAL / CLARITROMICINA 5 ml / 125 mg; aprobada por Certificado N° 39.745.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KLARICID PEDIATRICO / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: GRANULOS PARA RECONSTITUIR - SUSPENSIÓN ORAL / CLARITROMICINA 5 ml / 125 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-15224512-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-15224557-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-15224622-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39745, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-91663214-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.31 00:00:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.31 00:00:23 -03:00



60 ml GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL

Lista L950

KLARICID® Pediátrico

CLARITROMICINA

Gránulos para reconstituir - Suspensión Oral

Vía de Administración: Oral

Industria Argentina - Expendio bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada 5 ml de la suspensión oral reconstituida contienen: Claritromicina 125 mg; Carbopol 974P, 75,00 mg; Povidona, 17,50 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 152,10 mg; Aceite de castor, 16,10 mg; Sílica gel, 5,00 mg; Azúcar, 2678,97 mg; Goma Xanthan, 3,80 mg; Sorbato de potasio, 20,00 mg; Ácido cítrico anhidro, 4,20 mg; Dióxido de titanio, 35,70 mg; Sabor frutal, 35,70 mg; Maltodextrina, 285,70 mg.

POSOLÓGIA:

Según criterio médico

Ver prospecto Adjunto

Vía de administración Oral

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

Conservar a temperatura ambiente (15°- 30°C).

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

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN:

Agregar agua hasta la marca indicada por la flecha en la etiqueta. Agitar hasta que se forme una suspensión homogénea.

Agregar agua hasta llevar nuevamente al nivel indicado por la flecha. Agitar.

Agitar bien el frasco antes de usar.

La concentración de Claritromicina en la suspensión reconstituida es de 125 mg por cada 5 ml.

Una vez reconstituida la suspensión podrá emplearse durante un máximo de 14 días.

No refrigerar la suspensión reconstituida.

Se incluye jeringa y cuchara dosificadora.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39745

Fabricado por: 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.

Lote:

Elab:

Exp

Troquel – Código Ean

60 ml (después de reconstituida) GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL



KRIEGER Eliana Vanesa

ANMAT - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CUIL: 27260692572

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As., Argentina

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com

Tel.: 54 11 42294245

Página 28 de 28 11 4229 4366





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-91663214 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.16 19:57:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.16 19:57:28 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

Lista L950

KLARICID® Pediátrico

CLARITROMICINA

Gránulos para reconstituir - Suspensión Oral

Vía de Administración: Oral

Industria Argentina - Expendio bajo receta archivada

COMPOSICION

KLARICID® Pediátrico - Cada 5 ml de la suspensión oral reconstituida contienen: Claritromicina 125 mg; Carbopol 974P, 75,00 mg; Povidona, 17,50 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 152,10 mg; Aceite de castor, 16,10 mg; Sílica gel, 5,00 mg; Azúcar, 2678,97 mg; Goma Xanthan, 3,80 mg; Sorbato de potasio, 20,00 mg; Ácido cítrico anhidro, 4,20 mg; Dióxido de titanio, 35,70 mg; Sabor frutal, 35,70 mg; Maltodextrina, 285,70 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético. Código ATC: J01F A09.

INDICACIONES

Klaricid Pediátrico Suspensión 125 mg /5ml está indicado en niños de 6 meses a 12 años.

Klaricid Pediátrico Suspensión 125 mg / 5ml está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles. Las indicaciones incluyen:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía).
- Infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, faringitis, sinusitis).
- Infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela).
- Otitis media aguda.

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/#>)

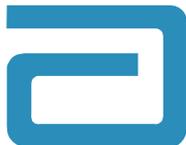
Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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.



PROYECTO DE PROSPECTO

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.

La claritromicina también es bactericida contra varias cepas bacterianas.

La claritromicina suele ser activa contra los siguientes organismos in vitro:

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

Bacterias Gram negativas: *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 también 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* y especies de *Campylobacter*.

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 spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, Cy G</i>	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 spp.</i>	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:

La claritromicina se absorbe rápida y bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La 14 (R) - hidroxclaritromicina microbiológicamente activa se forma por metabolismo de primer paso. La claritromicina puede administrarse independientemente de las comidas, ya que los alimentos no afectan el



PROYECTO DE PROSPECTO

grado de biodisponibilidad. Los alimentos retrasan ligeramente el inicio de la absorción de claritromicina y la formación del metabolito 14-hidroxi. Aunque la farmacocinética de claritromicina no es lineal, el estado de equilibrio se alcanza dentro de los 2 días posteriores a la administración. La 14-hidroxiclaritromicina es el principal metabolito urinario y representa el 10-15% de la dosis. La mayor parte del resto de la dosis se elimina en las heces, principalmente a través de la bilis. El 5-10% del fármaco original se recupera de las heces.

La claritromicina proporciona concentraciones tisulares que son varias veces más altas que el nivel del fármaco circulante. Se han encontrado niveles elevados de claritromicina tanto en el tejido amigdalino como en el pulmonar. La claritromicina penetra en el líquido del oído medio en concentraciones mayores que en el suero. La claritromicina se une en un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

La suspensión pediátrica de Klaricid 125 mg / 5 ml no contiene tartrazina u otros colorantes azoicos, lactosa o gluten.

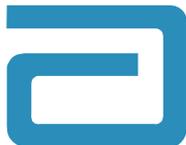
Datos preclínicos sobre seguridad

Los valores agudos de LD50 oral para una suspensión de claritromicina administrada a ratones de 3 días fueron 1290 mg / kg para machos y 1230 mg / kg para hembras. Los valores de LD50 en ratas de 3 días fueron 1330 mg / kg para machos y 1270 mg / kg para hembras. A modo de comparación, la DL50 de la claritromicina administrada por vía oral es aproximadamente 2700 mg / kg para ratones adultos y aproximadamente 3000 mg / kg para ratas adultas. Estos resultados son consistentes con otros antibióticos del grupo de las penicilinas, del grupo de las cefalosporinas y del grupo de los macrólidos en que la LD50 es generalmente más baja en los animales jóvenes que en los adultos.

Tanto en ratones como en ratas, el peso corporal se redujo o su aumento se suprimió y el comportamiento de lactancia y los movimientos espontáneos se deprimieron durante los primeros días después de la administración del fármaco. La necropsia de los animales que murieron reveló pulmones de color rojizo oscuro en ratones y alrededor del 25% de las ratas; También se observó que las ratas tratadas con 2197 mg / kg o más de una suspensión de claritromicina tenían una sustancia de color negro rojizo en los intestinos, probablemente debido al sangrado. Las muertes de estos animales se consideraron debidas al debilitamiento resultante de un comportamiento de lactancia deprimido o sangrado de los intestinos.

Se administró a ratas antes del destete (5 días de edad) una formulación en suspensión de claritromicina durante dos semanas a dosis de 0, 15, 55 y 200 mg / kg / día. Los animales del grupo de 200 mg / kg / día habían disminuido las ganancias de peso corporal, disminuido los valores medios de hemoglobina y hematocrito y aumentado el peso medio relativo de los riñones en comparación con los animales del grupo de control. Degeneración vacuolar multifocal mínima a leve relacionada con el tratamiento del epitelio del conducto biliar intrahepático y una mayor incidencia donde también se observaron lesiones nefríticas en animales de este grupo de tratamiento. La dosis de "efecto no tóxico" para este estudio fue de 55 mg / kg / día.

Se realizó un estudio de toxicidad oral en el que se administró a ratas inmaduras una suspensión de claritromicina (gránulos para suspensión) durante 6 semanas a dosis diarias de 0, 15, 50 y 150 mg base / kg / día. No se produjeron muertes y el único signo clínico observado fue la salivación excesiva en algunos de los animales a la dosis más alta de 1 a 2 horas después de la administración durante las últimas 3 semanas de tratamiento. Las ratas del grupo de dosis de 150 mg / kg tenían pesos corporales medios más bajos durante las primeras tres semanas y se observó que tenían valores medios de albúmina sérica disminuidos y un peso hepático relativo medio aumentado en comparación con los controles. No se encontraron cambios histopatológicos macroscópicos o microscópicos relacionados con el tratamiento. Una dosis de 150 mg / kg / día produjo una ligera toxicidad en las ratas tratadas y se consideró que la "dosis sin efecto" era de 50 mg / kg / día. Los perros beagle jóvenes, de 3 semanas de edad, fueron tratados por vía oral diariamente durante cuatro semanas con 0, 30, 100 o 300 mg / kg de claritromicina, seguido de un período de recuperación de 4 semanas. No se produjeron muertes y no se observaron cambios en el estado general de los animales. La necropsia no reveló anomalías. Tras el examen histológico, se observaron depósitos grasos de hepatocitos centrolobulillares



PROYECTO DE PROSPECTO

e infiltración celular de las áreas portales mediante microscopía óptica y se observó un aumento en las gotitas de grasa hepatocelular mediante microscopía electrónica en el grupo de dosis de 300 mg / kg. Se consideró que la dosis tóxica en perros beagle jóvenes era superior a 300 mg / kg y la "dosis sin efecto" 100 mg / kg.

Fertilidad, reproducción y teratogenicidad

Los estudios realizados en ratas a dosis orales de hasta 500 mg / kg / día (la dosis más alta asociada con toxicidad renal manifiesta) no demostraron evidencia de efectos adversos relacionados con la claritromicina sobre la fertilidad masculina. Esta dosis corresponde a una dosis equivalente humana (HED) de aproximadamente 5 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) en mg / m² para un individuo de 60 kg.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas hembra han demostrado que una dosis diaria de 150 mg / kg / día (la dosis más alta probada) no provocó efectos adversos sobre el ciclo estral, la fertilidad, el parto y el número y viabilidad de las crías. Los estudios de teratogenicidad oral en ratas (Wistar y Sprague-Dawley), conejos (New Zealand White) y monos cynomolgus no demostraron teratogenicidad de claritromicina en las dosis más altas probadas hasta 1,5, 2,4 y 1,5 veces la DMRH en base a 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 en ratones revelaron una incidencia variable (3-30%) de paladar hendido a ~ 5 veces la MRHD en mg / m² para un individuo de 60 kg. Se observó pérdida embrionaria en monos, pero solo a niveles de dosis que eran claramente tóxicos para las madres.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

Pacientes pediátricas menores de 12 años

Se han realizado ensayos clínicos con Suspensión pediátrica de Klaricid en niños de 6 meses a 12 años. Por tanto, los niños menores de 12 años deben utilizar Suspensión pediátrica de Klaricid.

Dosis recomendadas y esquemas de dosificación:

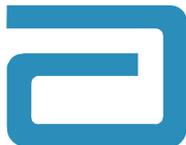
La duración habitual del tratamiento es de 5 a 10 días, según el patógeno involucrado y la gravedad de la afección. La dosis diaria recomendada de Klaricid suspensión pediátrica 125 mg / 5 ml en niños se proporciona en la siguiente tabla y se basa en una dosis de 7,5 mg / kg dos veces al día. régimen de dosificación hasta una dosis máxima de 500 mg b.i.d. La suspensión preparada se puede tomar con o sin comidas y se puede tomar con leche.

SUSPENSIÓN PEDIÁTRICA KLARICID 125mg / 5ml DOSIS EN NIÑOS

Dosis basada en el peso corporal (kg)		
Peso *(kg)	Edad aproximada (yrs)	Dosis (ml)
8-11	1 - 2	2.50
12-19	3 - 6	5.00
20-29	7 - 9	7.50
30-40	10 - 12	10.00

* Los niños <8 kg deben recibir una dosis por kg (aproximadamente 7.5 mg / kg dos veces al día)

Insuficiencia renal



PROYECTO DE PROSPECTO

En niños con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min / 1.73 m², la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad a 7.5 mg / kg por día.

La dosis no debe continuarse más allá de los 14 días en estos pacientes.

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.

Claritromicina no debe usarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizados extensamente por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis.

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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 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.

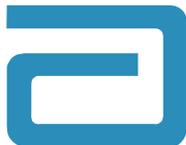
- Mantenga su calendario de vacunación al día

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



PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Deben realizarse pruebas microbiales e iniciarse 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 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 lo siguiente:

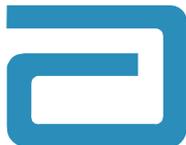
- Pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante;
- Pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT distintos de los contraindicados.

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



PROYECTO DE PROSPECTO

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 de CYP3A (por ejemplo, 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 del índice internacional normalizado (INR) y del tiempo de protrombina cuando se coadministra claritromicina 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 Klaricid Suspensión Pediátrica 125 mg / 5 ml o Klaricid Suspensión Pediátrica 250 mg / 5 ml. Al prescribir a pacientes diabéticos, se debe tener en cuenta el contenido de sacarosa.

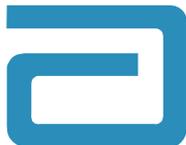
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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



PROYECTO DE PROSPECTO

intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina dio como resultado un aumento de 2 a 3 veces en el nivel sérico del metabolito ácido de terfenadina y 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 rhabdomiólisis. Se han recibido informes de rhabdomiólisis 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



PROYECTO DE PROSPECTO

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, sildenafil, 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.



PROYECTO DE PROSPECTO

Antiarrítmicos

Ha habido informes posteriores a la comercialización de torsades de pointes que ocurren con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben controlar los electrocardiogramas para determinar la prolongación del intervalo QT durante la administración conjunta de claritromicina con estos fármacos. 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 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 (DOAC)

El dabigatrán DOAC es un sustrato para el transportador de eflujo 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 pliegue 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 administración del fármaco de midazolam por vía bucal, que podría evitar la eliminación presistémica



PROYECTO DE PROSPECTO

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 eflujo, 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. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción simultáneamente si se administra zidovudina oral, esta interacción se puede evitar 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.

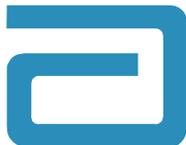
Fenitoína y valproato

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



PROYECTO DE PROSPECTO

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 C_{max} en estado estacionario de saquinavir que fueron 177% y 187% más altos que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{max} 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 farmacológica que utilizan la formulación de cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados con el saquinavir duro cápsula de gelatina. 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 ocurren 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 estimado que un lactante exclusivamente amamantado recibiría aproximadamente el 1.7% de la dosis materna de claritromicina ajustada al peso.

Fertilidad



PROYECTO DE PROSPECTO

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 poscomercialización; 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 de 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 , hipersensitividad	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,



PROYECTO DE PROSPECTO

				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, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y de laberinto			Vértigo, hipoacusia, acúfenos	Sordera
Trastornos cardiacos			Paro cardiaco ¹ , fibrilación auricular ¹ , prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, extrasistoles ¹ , palpitaciones	Torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico			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 , estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de función hepática anormal	Colestasis ⁴ , hepatitis ⁴ aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyltransferasa aumentada ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis	Dermatitis ampollosa ¹ , prurito, urticaria, erupción maculopapular ³	Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) (p. Ej., Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica)



PROYECTO DE PROSPECTO

				tóxica, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)), acne
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólisis ² , miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre ¹ , aumento de urea en sangre 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 , aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre 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.

c) 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 problemas anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con tiempos de tránsito GI reducidos. 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



PROYECTO DE PROSPECTO

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).

d) 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.

e) Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes con SIDA (AIDS) y otros pacientes inmunodeprimidos tratados con dosis más altas de claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue 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 enfermedades intercurrentes.

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

Los informes indican que se puede esperar que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina produzca síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 gramos de claritromicina y mostró alteración del estado mental, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de soporte. Al igual que con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados apreciablemente 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 – Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.



PROYECTO DE PROSPECTO

CONSERVACION

Conservar Klaricid Pediátrico a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente. NO CONSERVAR EN HELADERA.

PRESENTACION

Klaricid Pediátrico se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir (una vez reconstituido se obtiene 60 ml de solución), y dos elementos plásticos dosificadores graduados para su administración [cuchara plástica doble para 2,5 y 5 ml y jeringa graduada. Se deberá elegir uno de ellos según indicación médica o preferencias de los padres del paciente (ver Posología y Forma de Administración)].

“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° 39745

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-91663214 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.16 19:57:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.16 19:57:46 -03:00



Información para el paciente

Lista L950

KLARICID® Pediátrico

CLARITROMICINA

Gránulos para reconstituir - Suspensión Oral

Vía de Administración: Oral

Industria Argentina - Expendio bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES KLARICID PEDIÁTRICO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Claritromicina es un medicamento que pertenece al grupo de los antibióticos macrólidos.

Niños: Klaricid Pediátrico está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en adultos y niños de 12 años de edad o mayores [adultos sólo en formulaciones, ej. tabletas, IV, gránulos adultos] / en niños de 6 meses a 12 años [suspensión oral pediátrica], en las siguientes condiciones:

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

Adultos:

- Faringitis/amigdalitis, debidas a *S. pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). La Claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de *S. pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).
- Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*.
- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debido a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*.
- Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. pneumoniae*.
- Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).
- Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.

La Claritromicina en presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de *H. pylori* provocando una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON KLARICID PEDIÁTRICO

Antes de usar este medicamento



Información para el paciente

Debe informar a su médico:

Si Ud. toma medicamentos que contengan cisaprida o pimozida.

Si tiene problemas cardíacos, enfermedad de las arterias coronarias, síndrome de QT largo (en Ud. o alguien de su familia) o alteraciones en los electrolitos (potasio o magnesio bajos en sangre).

No debe recibir KLARICID PEDIÁTRICO si:

Klaricid Suspensión está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

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.

La administración concomitante de Claritromicina y alcaloides ergotámicos (por ejemplo Ergotamina o Dihidroergotamina) está contraindicada.

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 problemas musculares.

La administración concomitante de Claritromicina y Midazolam vía oral está contraindicada.

La Claritromicina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (ya sea congénita o adquirida, correctamente documentada) o arritmia ventricular, incluyendo torsades de pointes.

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes con disminución del potasio en sangre (debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias).

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.

Precauciones y Advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Claritromicina

En caso de considerar la administración de Klaricid Suspensión a pacientes postpuberales, el médico deberá evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos cuando exista sospecha o confirmación de embarazo.

La utilización a largo plazo puede, como sucede con otros antibióticos, provocar la colonización por un número aumentado de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurriera una superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por *H. pylori*, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la Claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible.

En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes. Suspender la Claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al *Clostridium Difficile* (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de *C. Difficile*. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos.



Información para el paciente

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 u oral (ver Interacciones Medicamentosas).

Prolongación del intervalo QT:

La repolarización cardíaca prolongada y el intervalo QT, generan riesgo de desarrollo de arritmias cardíacas y torsades de pointes. Estos efectos se han visto en el tratamiento con macrólidos incluyendo claritromicina. Así que, como las siguientes situaciones pueden conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), la claritromicina se debe utilizar con precaución en los siguientes de los pacientes:

- Los pacientes que posean enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, trastornos de la conducción o bradicardioclínicamente relevante (<50 ppm).
- Los pacientes con alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia. La Claritromicina no debe ser administrada a los pacientes con hipopotasemia.
- Los pacientes que toman concomitantemente con otros medicamentos asociados con prolongación del intervalo QT.
- La administración concomitante de claritromicina con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina están contraindicadas.
- La Claritromicina no debe utilizarse en pacientes con intervalo QT prolongado ya sea de índole congénito o adquirido, o con un historial de arritmia ventricular.

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, Claritromicina debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca 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.



Información para el paciente

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda severa, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas severas (SCAR) (ej. Pústulas exantemáticas agudas generalizadas (AGEP)), 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.

Midazolam Oral

La administración concomitante de midazolam y claritromicina orales está contraindicada.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba Claritromicina con otras estatinas. Se han reportado casos de Rabdomiolisis (daño muscular) 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.

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.

Embarazo-Efectos Teratogénicos-CATEGORÍA C: No se ha establecido la seguridad de la administración de Claritromicina durante el embarazo. Por lo tanto, no se aconseja su administración durante el embarazo sin evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Lactancia: La Claritromicina ha sido hallada en la leche materna; por lo tanto, se deberá administrar con precaución durante este período.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de la Claritromicina no han sido establecidas en niños de menos de 6 meses de edad. La seguridad de la Claritromicina no ha sido estudiada en pacientes con CMA, de menos de 20 meses de edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias: No existen datos sobre el efecto de la Claritromicina sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden presentarse con la medicación, antes de que los pacientes conduzcan automóviles o utilicen máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben Claritromicina y Pimozida concomitantemente.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas. Con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Alcaloides Ergotamínicos: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmos e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y Alcaloides Ergotamínicos está contraindicada.

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



Información para el paciente

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 y Claritromicina sobre otros productos medicinales.

Indíquelo a su médico tratante toda medicación que pueda tomar concomitantemente con la claritromicina para que él pueda evaluar las interacciones medicamentosas y pueda decidir acerca de su tratamiento.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA KLARICID PEDIÁTRICO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Pacientes pediátricos menores de 12 años: Se han realizado estudios clínicos con Claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben emplear Claritromicina suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral).

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

La siguiente tabla representa una guía sugerida para determinar la dosificación:

Guía para la dosificación para pacientes pediátricos - Basado en el peso corporal	
Peso*	7.5 mg/kg dos veces por día/dosificación en ml.
Kg	125 mg/5 ml
8-11	2.5ml
12-19	5 ml
20-29	7.5ml
30-40	10ml

* Niños de menos de 8 kg de peso deberán ser dosificados sobre la base del peso en kg (aproximadamente 7.5 mg/kg dos veces al día)

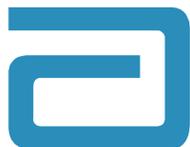
Dosificación en pacientes con compromiso renal: En niños con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min/1,73 m², la dosificación de Claritromicina será reducida a la mitad, por ejemplo, hasta 250 mg una vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. La dosificación no será continuada más allá de los 14 días.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (M. Avium, M. intracellulare, M. Chelonae, M. Fortuitum, M. Kansaii) la dosis recomendada es de **7.5 a 15 mg/kg** de Claritromicina **2 veces al día**. La Claritromicina se debe utilizar en combinación con otras drogas antimicobacterianas que hayan demostrado actividad in vitro contra CMA, incluyendo Etambutol, Clofazimina y Rifampicina. El tratamiento con Claritromicina se prolongará mientras sea demostrado un beneficio clínico. El agregado de otros agentes antimicobacterianos puede ser beneficioso.

Preparación de la Suspensión: Reconstituya la suspensión de acuerdo a las siguientes instrucciones:

1.- Agregue agua hasta la fecha indicada en la *etiqueta* y luego agregue los gránulos y agite hasta que todas las partículas se encuentren suspendidas. Evite mezclar en forma enérgica y/o prolongada. Mezcle antes de cada uso para asegurar la resuspensión de las partículas.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS



Información para el paciente

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

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

Reacciones adversas notificadas con la claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infección ³ , infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipela
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	Pérdida del conocimiento ¹ ,	Convulsión, ageusia,



Información para el paciente

			discinesia ¹ , mareos, somnolencia ⁷ , temblor	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, Fibrilación 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-glutamilttransferasa elevada ⁴	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa ¹ , prurito, urticaria, exantema maculopapuloso ³	Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR) (ej. Pústulas exantemáticas agudas generalizadas (AGEP)), Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica



Información para el paciente

				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 inyección ¹	Malestar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dolor torácico ⁴ , escalofríos ⁴ , fatiga ⁴	
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal ¹ , fosfatasa alcalina en sangre elevada ⁴ , lactato deshidrogenasa en sangre elevada ⁴	RIN elevado, tiempo de protrombina prolongado, color anormal de la orina
<p>* 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.</p> <p>** En algunos reportes de rabdomiólisis, claritromicina fue administrada concomitantemente con otros fármacos que se sabe están asociados con rabdomiólisis (tales como estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol).</p> <p>¹ RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para Solución Inyectable</p> <p>² RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Prolongada</p> <p>³ RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para Suspensión Oral</p> <p>⁴ RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Inmediata</p>				

Pacientes pediátricos inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. Klaricid Pediátrico se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos sidóticos con infecciones micobacterianas. Los episodios adversos más frecuentemente informados, excluyendo aquellos relacionados con la enfermedad primaria del paciente, fueron: zumbidos, sordera, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash purpúrico, pancreatitis y amilasa aumentada. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de



Información para el paciente

Claritromicina presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total; entre los pacientes que recibieron 15 a <25 mg/kg/día de Claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TGP, de nitrógeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido. Esto no se observó con la dosis más alta (≥ 25 mg/kg/día).

Informes/Reportes de reacciones adversas sospechadas

Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de presentación de informes nacionales.

5 – CÓMO CONSERVAR KLARICID PEDIÁTRICO

Luego de reconstituída conservar la suspensión a temperatura ambiente (15° a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES:

Klaricid Pediátrico se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir (una vez reconstituido se obtiene 60 ml de solución), y dos elementos plásticos dosificadores graduados para su administración [cuchara plástica doble para 2,5 y 5 ml y jeringa graduada. Se deberá elegir uno de ellos según indicación médica o preferencias de los padres del paciente.

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

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

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación o exposición accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

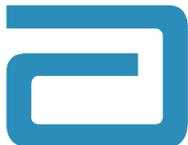
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños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

“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° 39745

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



Información para el paciente

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:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-91663214 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.16 19:58:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.16 19:58:06 -03:00