



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

DISPOSICIÓN Nº 6 2 3 3

BUENOS AIRES, 12 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013475-08-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NPG LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

17



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

DISPOSICIÓN Nº **6 2 3 3**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

M



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

DISPOSICIÓN Nº 6 2 3 3

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CLARITROMICINA NEXO y nombre/s genérico/s CLARITROMICINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por NPG LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

JW



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

DISPOSICIÓN Nº **6 2 3 3**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

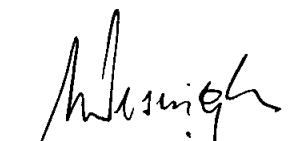
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-013475-08-7

DISPOSICIÓN Nº: **6 2 3 3**


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6 2 3 3**

Nombre comercial: CLARITROMICINA NEXO

Nombre/s genérico/s: CLARITROMICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: URUGUAY 363/65 VILLA MARTELLI, PROV. DE BUENOS AIRES (ENVASADO EN BLISTERS DE LA FORMA COMPRIMIDOS), TOMÁS GUIDO 2563/81 BURZACO PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DEL GRANEL Y ENVASADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS FARINGITIS / AMIGDALITIS DEBIDAS A S. PYOGENES (LA DROGA DE ELECCION EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE INFECCIONES ESTREPTOCOCCICAS Y LA PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMATICA ES LA PENICILINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL O IM). SINUSITIS MAXILAR

U

[Handwritten signature]



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

6 2 3 3

AGUDA DEBIDA A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS O PNEUMONIAE. EXACERBACION BACTERIANA AGUDA DE LA BRONQUITIS CRONICA, DEBIDO A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS, S. PNEUMONIAE. NEUMONIA DEBIDA M. PNEUMONIAE O S. PNEUMONIAE. INFECCIONES MICOBACTERIANAS DISEMINADAS DEBIDAS A M. AVIUM O M. INTRACELLULARE. LA CLARITROMICINA EN PRESENCIA DE SUPRESION ACIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA LA ERRADICACION DE H. PYLORI PROVOCANDO UNA DISMINUCION DE LA RECURRENCIA DE LA ULCERA DUODENAL.

Concentración/es: 250 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 MG, LACTOSA 45 MG, POVIDONA 19 MG, TALCO 10 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.8 MG, PEG 6000 1.2 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 12 MG, ALMIDON DE MAIZ 56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

S.

JHU



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

6 2 3 3

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS FARINGITIS / AMIGDALITIS DEBIDAS A S. PYOGENES (LA DROGA DE ELECCION EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE INFECCIONES ESTREPTOCOCCICAS Y LA PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMATICA ES LA PENICILINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL O IM). SINUSITIS MAXILAR AGUDA DEBIDA A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS O PNEUMONIAE. EXACERBACION BACTERIANA AGUDA DE LA BRONQUITIS CRONICA, DEBIDO A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS, S. PNEUMONIAE. NEUMONIA DEBIDA M. PNEUMONIAE O S. PNEUMONIAE. INFECCIONES MICOBACTERIANAS DISEMINADAS DEBIDAS A M. AVIUM O M. INTRACELLULARE. LA CLARITROMICINA EN PRESENCIA DE SUPRESION ACIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA LA ERRADICACION DE H. PYLORI PROVOCANDO UNA DISMINUCION DE LA RECURRENCIA DE LA ULCERA DUODENAL.

5

Concentración/es: 500 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 500 MG.

JM



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

6 2 3 3

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20 MG, LACTOSA 90 MG, POVIDONA 38 MG, TALCO 20 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.6 MG, PEG 6000 2.4 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 24 MG, ALMIDON DE MAIZ 112 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO P/ SUSP. ORAL.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: NIÑOS: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEBIDAS A ORGANISMOS SUSCEPTIBLES, EN LAS SIGUIENTES CONDICIONES: INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS (POR EJEMPLO FARINGITIS ESTREPTOCOCCICA), INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS (POR

W

M



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

6 2 3 3

EJEMPLO BRONQUITIS, NEUMONIA), OTITIS MEDIA AGUDA. INFECCIONES DE PIEL Y FANERAS (POR EJEMPLO IMPETIGO, 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 KANSASSI.

Concentración/es: 125 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 125 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2 MG, ACIDO CITRICO 4.3 MG, SACARINA SODICA 3 MG, DIOXIDO DE TITANIO 5.2 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 MG, GOMA DE XANTAN 11.4 MG, SABOR A TUTTI FRUTTI 8.3 MG, ASPARTAMO 10 MG, SABOR CREMA 4.3 MG, AZUCAR REFINADA C.S.P. 1800 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD, VASO DOSIFICADOR Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS

5.
JUL 13



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

6 2 3 3

DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SUSPENSION ORAL (2).

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: NIÑOS: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEBIDAS A ORGANISMOS SUSCEPTIBLES, EN LAS SIGUIENTES CONDICIONES: INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS (POR EJEMPLO FARINGITIS ESTREPTOCOCCICA), INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS (POR EJEMPLO BRONQUITIS, NEUMONIA), OTITIS MEDIA AGUDA. INFECCIONES DE PIEL Y FANERAS (POR EJEMPLO IMPETIGO, 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 KANSASSI.

07

Concentración/es: 250 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2 MG, ACIDO CITRICO 4.3 MG, SACARINA



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

SODICA 3 MG, DIOXIDO DE TITANIO 5.2 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 MG, GOMA DE XANTAN 11.4 MG, SABOR A TUTTI FRUTTI 8.3 MG, ASPARTAMO 10 MG, SABOR CREMA 4.3 MG, AZUCAR REFINADA C.S.P. 1800 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD, VASO DOSIFICADOR Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 2 3 3**

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



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

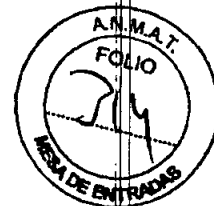
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6 2 3 3**


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

6233



PROYECTO DE ROTULO

CLARITROMICINA NEXO – Comprimidos CLARITROMICINA

Expendio bajo receta archivada. Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Composición	Concentración	
	250 mg	500 mg
NUCLEO		
CLARITROMICINA	250.00 mg	500.00 mg
Lactosa	45.00 mg	90.00 mg
Almidón de maíz	56.00 mg	112.00mg
Talco	10.00 mg	20.00 mg
Povidona	19.00 mg	38.00 mg
Estearato de Magnesio	10.00 mg	20.00 mg
PEG 6000	1.20 mg	2.40 mg
HPMC E-15	12.00 mg	24.00 mg
Dioxido de titanio	1.80 mg	3.60 mg

LOTE
VENCE

Posología: Ver prospecto interno.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

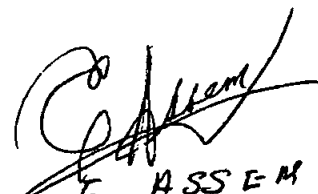
Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

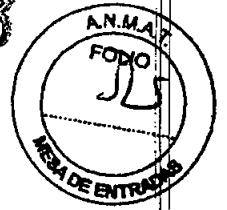
Director Técnico: Roberto Carluccio (Farmacéutico).

NPG LABORATORIES de NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Ponferrada 285 - (1708) – Morón, Provincia de Buenos Aires.

Este texto es también válido para para estuches conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos para la venta al público y envases de 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.


E. ASSEM
Co Director Técnico
LAB. NEXO

6233



PROYECTO DE PROSPECTO

CLARITROMICINA NEXO - Comprimidos

Expendio bajo receta archivada. Industria Argentina

CLARITROMICINA NEXO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Composición	Concentración	
	250 mg	500 mg
NUCLEO		
CLARITROMICINA	250.00 mg	500.00 mg
Lactosa	45.00 mg	90.00 mg
Almidón de maíz	56.00 mg	112.00mg
Talco	10.00 mg	20.00 mg
Povidona	19.00 mg	38.00 mg
Estearato de Magnesio	10.00 mg	20.00 mg
PEG 6000	1.20 mg	2.40 mg
HPMC E-15	12.00 mg	24.00 mg
Dioxido de titanio	1.80 mg	3.60 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

Adultos:

- Faringitis/amigdalitis, debidas a *S. pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocóccicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). La Claritromicina que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la siguiente prevención de la fiebre reumática.
- Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis opneumoniae*.
- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debido a *H. influenzae*, *Mcatarrhalis*, *S. pneumoniae*
- Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. pneumoniae*.
- Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.
- La Claritromicina en presencia de supresión acida también esta indicada para la erradicación *H. pylori* provocando una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal (ver Información Adicional).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de bacterias susceptibles y inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in Vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram- negativo, así como también contra la gran mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA). La concentración inhibitoria minima (CIM) de la

DNI 2733509

ESTRELLA MIATA ASSEM E ASSEM
FARMACIA TECNICA
CALLE 12733509 LA BOBACAO

6233



Claritromicina es generalmente dos veces menor que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Helicobacter (Campylobacter) pylori*.

Los datos in Vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad contra especies de micobacterias clínicamente significativas. Los datos in Vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de *Pseudomonas* y otros bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina.

La producción de β -lactamasa no afecta la actividad de la Claritromicina. La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la metilina y a la oxacilina son resistentes a la Claritromicina. El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Listeria monocytogenes*

Aerobios Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus para influenzae*
- *Moraxella Catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Legionella pneumophila*

Otros microorganismos

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

Micobacterias

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

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

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

Aerobios Gram-positivos

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

E. Assem
E. ASSEM
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LAB. NEXO

- Streptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram-positivos

- Clostridium perfringens
- Peptococcus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

- Borrelia Burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter

- Campylobacter jejuni

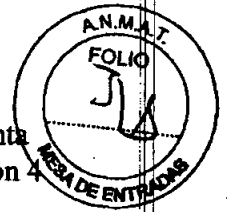
El principal metabolito de la Claritromicina, el 14 hidroxí-Claritromicina, es microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para *H. influenzae* contra el cual es dos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

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

Actividad in Vitro de la Claritromicina contra micobacterias: La Claritromicina ha demostrado actividad in Vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie *M. avium* de *M. intracellulare*, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in Vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleicoalbumina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de

E. Assen
E. ASSEN
COORDINADOR TECN. MED.
LAB. MICROB.

6233



Claritromicina en especies micobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7.4. A pH 7.4, los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albumina-dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aun más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sidóticos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤ 4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM $\leq 0,5$ mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de Células macrofagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con el medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.

Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizan técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gram-negativas y gram-positivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias. Los métodos de susceptibilidad in Vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina varían según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de *M. avium* o *M. intracellulare* son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Propiedades Farmacocinéticas

Los primeros datos farmacocinéticos se obtuvieron con Claritromicina en comprimidos. Estos datos indicaron que la Claritromicina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal y que la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 50 mg de Claritromicina fue de aproximadamente 50%. El comienzo de la absorción del fármaco y la formación del metabolito bactericida (14-OH-Clarithromicina) se vieron levemente demorados por los alimentos, pero el grado de biodisponibilidad no se vio afectado cuando la Claritromicina no se administró en ayunas. Por lo tanto, Claritromicina Nexo puede ser administrada independientemente del horario de las comidas.

In vitro: Los estudios in Vitro demostraron que la unión de la Claritromicina a las proteínas del plasma humano promedio alrededor de un 70% a concentraciones clínicamente significativas de 0.45 a 4.5 mcg/ml.

Sujetos normales: Se estudió la biodisponibilidad y la farmacocinética del Claritromicina Nexo en adultos y en pacientes pediátricos. Un estudio de dosis única en adultos demostró que la biodisponibilidad total de la formulación pediátrica fue similar o levemente superior a la de los comprimidos (la dosificación con ambas presentaciones fue de 250mg). Al igual que con los comprimidos, la administración de la formulación pediátrica con las comidas tiende a demorar levemente el comienzo de la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad total de la Claritromicina. La C_{max} , el AUC y el $T_{1/2}$

[Handwritten signature]
E. ASSEM
COORDINADOR
I. A. B. NEXO

comparativos de la Claritromicina para la formulación pediátrica (administrada sin ayuno previo) fue de 0.95 mcg/ml, 6.3 mcg/ml y 3.3 horas respectivamente. En un estudio de dosis múltiples en el que se administro 250 mg de Claritromicina Nexo cada 12 horas a adultos, los niveles de concentración plasmática a estado constante se alcanzaron con la quinta dosis. Los parámetros farmacocinéticos después de la quinta dosis de Claritromicina Nexo Pediátrico fueron: Cmax 1.98 mcg/ml, AUC 11.5 mcg h/ml, Tmax 2.8 horas y T_{1/2} 3.2 horas para la Claritromicina y 0.67, 5.33, 2.9 y 4.9, respectivamente, para el metabolito 14-OH-Claritromicina. En sujetos sanos en ayunas, la concentración sérica máxima se alcanzo dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, la concentración sérica máxima de Claritromicina a estado constante se alcanzo en 2 o 3 días y fue de aproximadamente 1 mcg/ml. La vida media de eliminación fue de 3 a 4 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 hs, la Cmax de estado constante de alrededor de 0.6 mcg/ml y tienen una vida media de eliminación aumento a 5-7 horas. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, el metabolito principal 14-OH-Claritromicina, alcanza una concentración máxima de estado constante de alrededor de 0.6 mcg/ml y tiene una vida media de eliminación de 5 a 6 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, Cmax de estado constante del 14-OH-Claritromicina es de aproximadamente 1 mcg/ml y su vida media de eliminación es de alrededor de 7 horas. Con ambas dosis, la concentración de estado constante de este metabolito generalmente se alcanza al cabo de 2 o 3 días. Aproximadamente el 20% de la dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como Claritromicina inalterada. Después de la administración de dosis de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria de la droga madre sin modificar es de aproximadamente el 30%. Después de la administración de una dosis oral de 250 mg 12 horas, la excreción de la claritromicina es de aproximadamente el 40%. Sin embargo, el clearance renal de la Claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. El principal metabolito hallado en la orina es el 14-OH-Claritromicina, que representa entre un 10% y 15% adicional de las dosis de 250 mg o 500 mg administradas cada 12 horas.

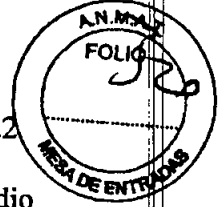
Pacientes: la Claritromicina y sus metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas.

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

En niños que requieren antibiótico terapia oral, la Claritromicina ha demostrado una buena biodisponibilidad y su perfil farmacocinético concuerda con los resultados obtenidos en adultos a los que se les administro la misma formulación en suspensión. Los resultados indicaron que la droga se absorbe rápida y extensamente en los niños y, salvo por una leve demora en el comienzo de la absorción, los alimentos parecen no tener ningún efecto significativo sobre la biodisponibilidad o la farmacocinética de la misma. Los parámetros farmacocinéticos de estado constante obtenidos después de la 9ª dosis administrada al quinto día de tratamiento fueron los siguientes para la droga madre: Cmax 4.60 mcg/ml, AUC 15.7mcg/h/ml y Tmax 2.8horas, los correspondientes

[Firma]
 DIRECTORA TÉCNICA
 Lab. Nexo

6233



valores para el metabolito 14-OH fueron: 1.64 mcg/ml, 6,69 mcg h/ml y 2.7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación fue estimada en aproximadamente 2.2 horas para la droga madre y 4.3 para el metabolito. En otro estudio se obtuvo información respecto de la penetración de la Claritromicina en el fluido del oído medio en niños con otitis media. Aproximadamente 2.5 horas después de recibir la quinta dosis (7,5mg/kg dos veces por día), la concentración media de la Claritromicina en el fluido del oído medio fue de 2,53 mcg/g y la del metabolito 14-OH-Clarithromicina de 1,27 mcg/g. Estas concentraciones fueron generalmente dos veces más altas que las correspondientes concentraciones en suero. No existen datos sobre la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Compromiso hepático: No se observaron diferencias en las concentraciones de estado constante de la Claritromicina entre pacientes con disfunción hepática y sujetos normales, sin embargo, las concentraciones del 14-OH-Clarithromicina fueron más bajas en los pacientes con compromiso hepático. Esta menor formación de 14-OH-Clarithromicina fue parcialmente compensada por un incremento en el clearance renal de Claritromicina en los pacientes con disfunción hepática, en comparación con los sujetos sanos.

Compromiso renal: La farmacocinética de la Claritromicina también se vio alterada en sujetos con disfunción renal que recibieron dosis orales múltiples de 500 mg. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en los sujetos con compromiso renal que en los sujetos normales. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal, a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (ver Posología- Forma de Administración).

Ancianos: En un estudio comparativo entre adultos jóvenes sanos y ancianos sanos a los que se les administró dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina, los niveles plasmáticos circulares fueron mayores y la eliminación más lenta en el grupo de ancianos que en el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencias entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Pacientes con infecciones micobacterianas: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH-Clarithromicina observadas después de la administración de dosis usuales a pacientes con infección por HIV (comprimidos en adultos) fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar infecciones micobacterianas, las concentraciones de Claritromicina pueden ser mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En niños infectados con HIV que recibieron 15 a 30 mg/kg/día de Claritromicina en dos dosis divididas, los valores de C_{max} de hasta 23 mcg/ml en niños infectados con HIV que recibían 30 mg/kg/día de Claritromicina Nexo en dos dosis divididas. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más larga observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

C. Allen
COORDINADOR TÉCNICO
LAB. NEXO




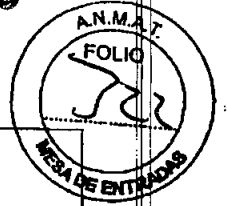
TOXICOLOGÍA

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

Experiencia clínica en pacientes con infecciones no micobacterianas: en estudios clínicos, la Claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas demostró ser segura y efectiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones que requieran antibiótico terapia vía oral. Fue evaluada en más de 1200 niños, entre 6 meses y 12 años de edad, con otitis media, faringitis, infecciones de piel e infecciones respiratorias bajas. En estos estudios, la Claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg dos veces por día demostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de los agentes de referencia penicilina V, Amoxicilina, Amoxicilina/clavulanato, Etilsuccinato de Eritromicina, Cefaclor y Cefadroxilo.

Experiencia clínica en pacientes con infecciones micobacterianas: Un estudio preliminar en pacientes pediátricos (algunos ,HIV-seropositivos) con infecciones micobacterianas demostró que la Claritromicina fue segura y efectiva cuando se la administro sola y en combinación con Zidovudina y Dideoxiinosina. Claritromicina Nexo se administró a dosis de 7.5, 15 o 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se observaron efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando la Claritromicina se administro con antirretrovirales, sin embargo, estos fueron cambios menores que no revistieron significación clínica. La Claritromicina fue bien tolerada a dosis de hasta de 30 mg/kg/día. La Claritromicina resulta efectiva en el tratamiento de infecciones diseminadas por el complejo M. avium en pacientes pediátricos con SIDA, y en algunos pacientes demostró eficacia continuada después de más de 1 año de tratamiento.


E. Asser
Coordinadora Técnica
Lab. Nexo

**POSOLOGIA**

La posología oscila entre 250 y 750 mg cada 12 horas, dependiendo de la gravedad, tipo de infección y sensibilidad del organismo causal.

A manera de orientación se recomiendan las siguientes dosis y duraciones del tratamiento:

Sinusitis aguda: 500 mg cada 12 horas durante 10 días.

Infecciones respiratorias bajas: Leves a moderadas: 500 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días. Severas o complicadas: 750 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días.

Infecciones urinarias: Cistitis aguda no complicada: 100 mg cada 12 horas durante 3 días. Infección urinaria leve a moderada: 250 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días.

Infección urinaria severa o complicada: 500 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días.

Prostatitis crónica: Leve a moderada: 500 mg cada 12 horas durante 28 días.

Infección intraabdominal: Complicada: 500 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días (en asociación con metronidazol).

Infecciones de la piel y faneras: Leves a moderadas: 500 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días. Severas o complicadas: 750 mg cada 12 horas durante 7 a 14 días.

Infecciones de los huesos y las articulaciones: Leves a moderadas: 500 mg cada 12 horas durante 4 a 6 semanas. Severas o complicadas: 750 mg cada 12 horas durante 4 a 6 semanas.

Diarrea infecciosa: Leve, moderada o severa: 500 mg cada 12 horas durante 5 a 7 días.

Fiebre tifoidea: Leve a moderada: 500 mg cada 12 horas durante 10 días.

Uretritis o cervicitis gonocócica: No complicada: Se recomienda administrar una única dosis de 250mg.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar.

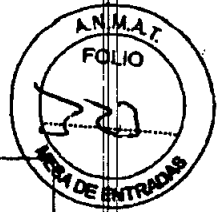
La ingesta en ayunas acelera la absorción del medicamento.

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y del curso clínico y bacteriológico. Como regla general, debe continuarse por lo menos tres días después de la desaparición de la fiebre y de los síntomas o de obtener la erradicación de los gérmenes. En todas las infecciones causadas por estreptococos beta hemolíticos se recomienda un tratamiento durante por lo menos 10 días con el objeto de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática o glomerulonefritis aguda.

Las infecciones rebeldes pueden requerir tratamientos de varias semanas con controles clínicos y bacteriológicos frecuentes.

Insuficiencia Renal: La siguiente tabla presenta las dosis sugeridas para usar en pacientes con alteración de la función renal.

[Handwritten Signature]
COORDINADORA TÉCNICA
Lab. N.º 100



Dosis iniciales y de mantenimiento recomendadas en pacientes con alteración de la función renal	
Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis
>= 30	Dosis usual
30 - 50	250 - 500 mg cada 12 horas
5 - 29	250 - 500 mg cada 18 horas
Pacientes en hemodiálisis o Diálisis peritoneal	250 - 500 mg cada 24 horas (después de la diálisis)

Cuando sólo se conoce la concentración de creatinina sérica, se puede utilizar la siguiente fórmula para calcular el clearance de creatinina:

Varones:

Clearance de creatinina (ml/min) = $\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

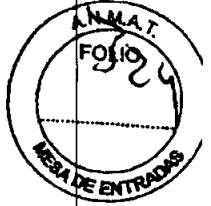
Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los varones.

En los pacientes con alteración de las funciones renal o hepática, la medición de las concentraciones séricas de Ciprofloxacina brindará una guía adicional para ajustar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Claritromicina Nexo esta contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos. También esta contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Terfenadina, Cisaprida, Pimozida y Ergotamina o Dihidroergotamina (ver interacciones)

[Handwritten signature]
 coordinadora técnica
 Lab Nexo



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

La utilización de 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. La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con caso 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 colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha informado de la exacerbación de los síntomas de miastenia gracias, en pacientes quienes recibían terapéutica con Claritromicina.

La Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.

Colchicina: Existen reportes de toxicidad a la Colchicina cuando se utilizo ésta concomitantemente con Claritromicina, especialmente en ancianos, los cuales se presentaron en pacientes con insuficiencia renal. En tales pacientes se han informado casos fatales (Ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina)

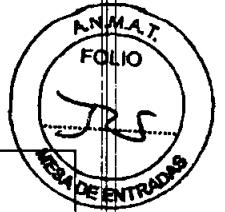
Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la Claritromicina y otras drogas macrólidas, así como con Lincomicina y Clindamicina.

Embarazo-Efectos.Teratogenicos-CATEGORÍA C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La Claritromicina se debe administrar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan ampliamente los posibles riesgos que pudieran producir al feto.

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

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.

[Firma]
coordinadora técnica
Lab Nexo



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar arritmias cardiacas 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 (ver Contraindicaciones). Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta ultima, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias coardiacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina y Terfebadina provoco un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT, lo cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Ergotamina/Dihidroergotamina: La administración concomitante de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina ha estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y tros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y de estas drogas esta contraindicada (Ver Contraindicaciones).

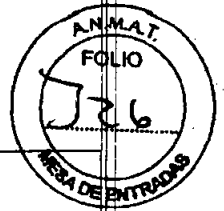
Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina

Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina y de esa manera disminuir los niveles plasmáticos de esta ultima a la vez que aumentan aquellos de 14-HO-Claritromicina, un metabolito que también es microbiologicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-Claritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e indicadores enzimáticos

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

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada 8 horas de Ritonavir y 500 mg cada 12 horas de Claritromicina provocaron una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La C_{max} de la Claritromicina aumento en un 31%, la C_{min} aumento un 182% y el AUC aumento un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observo esencialmente una inhibición completa de la formación de

[Handwritten signature]
Coordinadora Técnica
Sb. Neco



14-[R]-hidroxi-Claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no fue necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, los siguientes ajustes de la dosis deben ser considerados para pacientes con un clearance de creatina de 30-60 mlk/min, la dosis de Claritromicina se reducirá en un 50%, para pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis se reducirá en un 75%. No deben coadministrarse dosis mayores de 1 g/día de Claritromicina con Ritonavir.

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales

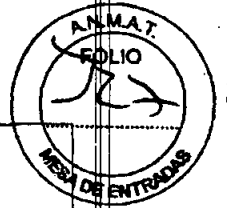
Antiarrítmicos: Se reportado casos de Torsades de Piontes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos y el electrocardiograma para descartar una prolongación QTc durante la terapia con Claritromicina.

Interacciones con Citocromo P450: Los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente. Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej: Warfarina), Astimizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprima, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoina, Teofilina y Valproato.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: Como son otros macrólidos han sido reportados incrementos de la concentración de inhibidores de la HMG-CoA Reductasa (por ejemplo) Lovastatina y Simvastatina) con Claritromicina. Se han informado raros casos de rabiomilosis coincidente con la coadministración de Claritromicina y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo: Lovastatina y Simvastatina.

Omeprazol: Se administro Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Omeprazol se vieron aumentadas (C_{max} , AUC_{0-24} y $T_{1/2}$ aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administro Omeprazol soloy 5.7 cuando el Omeprazol se coadministro con Claritromicina.

[Handwritten signature]
co director
Zaf New



Anticoagulantes orales: La administración concomitante de Claritromicina y anticoagulantes orales puede potenciar los efectos de los anticoagulantes. Se recomienda monitorear el tiempo de protrombina en estos casos.

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

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

Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población carente de CYP2D6, la vía metabólica identificada es a través de CYP3A. En esta población, la inhibición de CYP3A provoca concentraciones séricas significativamente elevadas de Tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de Tolterodina en la presencia de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Triazolam): Cuando se coadministra Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumento 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitirle ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) es improbable una interacción con Claritromicina clínicamente importante. Hubo informes post-comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam y de efectos sobre el SNC (por ejemplo somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam. Se sugiere monitorear a los pacientes para descartar un incremento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Colchicina: La Colchicina es un sustrato tanto para la CYP3A como para el transportador de eflujo P-glicoproteína. Se sabe que la Claritromicina y otros

[Firma]
coordinador técnico
Zob Neto



macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Cuando se administre Claritromicina junto con Colchicina, la inhibición de la Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede aumentar la concentración de Colchicina. Los pacientes deberán ser controlados para descartar síntomas de toxicidad a la Colchicina (ver Advertencias y Precauciones).

Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.

Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir con la absorción de la Zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede ser evitada espaciando las dosis de Claritromicina y de Zidovudina. Hasta la fecha, no se ha detectado esta interacción en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina con Zidovudina o Dideoxiinosina.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

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

Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol, mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de la Claritromicina. Los pacientes que reciben Itraconazol y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (capsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día)

[Handwritten signature]
co-directora técnica
Lab. Nexo



a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de C_{max} de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y C_{max} de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquellos observados con Claritromicina sola. No se requiere un ajuste de la dosis cuando ambas drogas son coadministradas durante un tiempo limitado con las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción utilizando la formulación de capsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las capsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir sola pueden ser no representativas de los efectos observados con la terapia de Saquinavir/Ritonavir. Cuando se coadministra Saquinavir con Ritonavir se deben considerar los efectos potenciales de Ritonavir sobre la Claritromicina

Verapamilo: Se han observado hipotensión, Bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que recibían Claritromicina y Verapamilo concomitantemente.

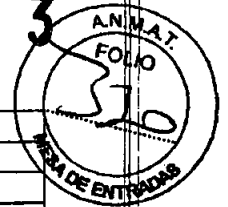
REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de Claritromicina Nexo Pediátrico es similar al de los comprimidos de 250 mg en adultos. La siguiente tabla muestra los eventos adversos informados en pacientes a quienes se administro claritromicina durante los estudios clínicos. Los eventos descriptos por sistema corporal y por frecuencia (comunes $\geq 1/100$, $<1/10$)

Tabla 1 – Eventos adversos informados en los estudios clínicos		
Sistema orgánico	Frecuencia	Evento adverso
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Cefalea Perversión del gusto
Trastornos gastrointestinales	Comunes	Diarrea Náusea Dolor abdominal Dispepsia vómitos
Investigaciones	Comunes	Enzimas hepáticas elevadas

Experiencia post-comercialización: La Claritromicina se comercializa en diferentes formulaciones. La siguiente tabla es una compilación de reacciones adversas para todas las formulaciones incluyendo la de suspensión pediátrica. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia, o establecer una relación causal a la exposición a la droga. La exposición de pacientes se estima mayor que 1000M de pacientes/días de tratamiento para Claritromicina

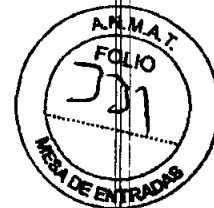
[Firma manuscrita]
Coordinadora técnica
Lab. Nexo



Reacciones adversas originadas en la Farmacovigilancia	
Sistema orgánico	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral
Trastornos del sistema hemolinfático	Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Trastorno psicótico Alucinaciones Desorientación Estado-confusional Despersonalización Depresión Ansiedad Insomnio Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión Mareos Ageusia Anosmia Disgeusia Parosmia
Trastornos auditivos y laberínticos	Sordera Vértigo Tinnitus
Trastornos cardíacos	Torsade de pointes Qt prolongado en el ECG Taquicardia ventricular
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda Glositis Estomatitis Decoloración de la lengua Decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática Hepatitis Hepatitis colestásica Ictericia colestásica Ictericia hepatocelular Función hepática anormal
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	Síndrome de Stevens Johnson Necrosis epidérmica tóxica Urticaria Erupción
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial
Laboratorio	Aumento de la creatinina sérica Enzimas hepáticas elevadas
<p>-Hubo informes de hipoglucemia, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes que recibían hipoglucemiantes orales o insulina en forma concomitante</p> <p>-Como con otros macrólidos, se ha informado prolongación del QT, taquicardia ventricular y torsade de pointes con la claritromicina</p> <p>-En muy raras ocasiones, la influencia hepática tuvo un desenlace fatal y generalmente estuvo asociado con enfermedades serias subyacentes y/o con medicaciones concomitantes</p>	

Existen reportes de toxicidad a la Colchicina con uso concomitante con ésta con Claritromicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales presentaban insuficiencia renal. En tales pacientes se han referido casos fatales (ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina, y Precauciones y Advertencia).

[Handwritten signature]
colectora técnica
Let Neco



Pacientes pediátricos inmuno comprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las mas altas dosis de Claritromicina durante largos periodos 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. Claritromicina Nexo Pediátrico se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos sidóticos con infecciones micobacterianas. Los episodios adversos mas 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 limite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <math><15\text{ mg/kg/día}</math> de Claritromicina presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total, entre los pacientes que recibieron 15 a <math><15\text{ mg/kg/día}</math> de Claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TPG, denitrogeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido. Esto no se observo con la dosis alta ($\geq 25\text{ mg/kg/día}$).

SOBREDOSIS

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

- ❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez-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.

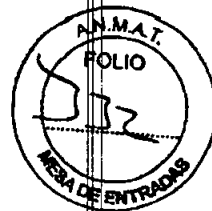
CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Claritromicina Nexo Comprimidos se presentan en estuches conteniendo 10, 20, 500 y 1000 comprimidos estas dos últimas para uso hospitalario exclusivamente.

[Handwritten signature]
Coordinadora técnica
Lab. Nexo



6233
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NPG LABORATORIES de Nexo Pharmaceutical Group S.A.

Ponferrada 283/85/87 – Morón – Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Roberto Carluccio (Farmacéutico)

Roberto Carluccio
director técnico
ANMAT

6233



PROYECTO DE ROTULO

CLARITROMICINA NEXO
Polvo para preparar suspensión - Expendio bajo receta archivada. Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Composición	Concentración	
	125 mg	250 mg
CLARITROMICINA	125.00 mg	250.00 mg
Acido Cítrico	4.30 mg	4.30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2.50 mg	2.50 mg
Goma Xantán	11.40 mg	11.40 mg
Sacarina Sódica	3.00 mg	3.00 mg
Aspartamo	10.0 mg	10.0 mg
Cloruro de Sodio	2.00 mg	2.00 mg
Sabor Tutti frutti	8.30 mg	8.30 mg
Dióxido de titanio	5.20 mg	5.20 mg
Sabor crema	4.30 mg	4.30 mg
Azúcar refinada c.s.p.	1800.00 mg	1800.00 mg

Polvo para preparar Suspensión oral.

Envases para preparar suspensión conteniendo 125 / 250 mg de Claritromicina cada 5 ml suspensión.

Reconstituir con agua potable hasta la marca indicada en el frasco.
Una vez reconstituido, agítese bien antes de usar.

Posología: Ver prospecto interno.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C.

Una vez reconstituido, conservar durante una semana a temperatura ambiente.

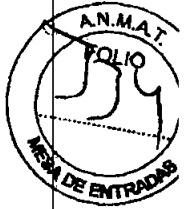
Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Director Técnico: Roberto Carluccio (Farmacéutico).

Roberto Carluccio
Director Técnico
Lab. Nexo

6233 3



NPG LABORATORIES de NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Ponferrada 285 - (1708) - Morón, Provincia de Buenos Aires.

Este texto es válido para envases para preparar 60 ml, 90 ml y 120 ml y estuches hospitalarios conteniendo 15 y 30 frascos

[Handwritten Signature]
costructora tenim
Lab Nexo

6233

JJS

PROYECTO DE PROSPECTO**CLARITROMICINA NEXO**

Polvo para preparar suspensión - Expendio bajo receta archivada. Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Composición	Concentración	
	125 mg	250 mg
CLARITROMICINA	125.00 mg	250.00 mg
Acido Cítrico	4.30 mg	4.30 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2.50 mg	2.50 mg
Goma Xantán	11.40 mg	11.40 mg
Sacarina Sódica	3.00 mg	3.00 mg
Aspartamo	10.0 mg	10.0 mg
Cloruro de Sodio	2.00 mg	2.00 mg
Sabor Tutti frutti	8.30 mg	8.30 mg
Dióxido de titanio	5.20 mg	5.20 mg
Sabor crema	4.30 mg	4.30 mg
Azúcar refinada c.s.p.	1800.00 mg	1800.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES

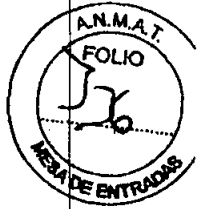
Niños: Claritromicina Nexo esta indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de bacterias susceptibles y inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in Vitro contra cepas

*Edmundo
Rodríguez Ferrer
Lab. NEXO*



estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram- negativo, así como también contra la gran mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente dos veces menor que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*.

Los datos in Vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad contra especies de micobacterias clínicamente significativas. Los datos in Vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de *Pseudomonas* y otros bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina.

La producción de β -lactamasa no afecta la actividad de la Claritromicina. La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la metilina y a la oxacilina son resistentes a la Claritromicina. El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Listeria monocytogenes*

Aerobios Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus para influenzae*
- *Moraxella Catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Legionella pneumophila*

Otros microorganismos

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

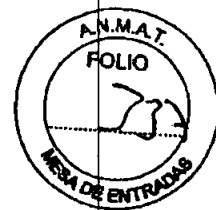
Micobacterias

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

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

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

E. Arana
 coordinadora técnica
 Let NUC



Aerobios Gram-positivos

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

Aerobios Gram-negativos

- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram-positivos

- Clostridium perfringens
- Peptococcus niger
- Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos

- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

- Borrelia Burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter

- Campylobacter jejuni

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

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

Actividad in Vitro de la Claritromicina contra micobacterias: La Claritromicina ha demostrado actividad in Vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para

B. Atienza
Coordinadora Técnica
del Nivel

6233



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

Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizan técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gram-negativas y gram-positivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias. Los métodos de susceptibilidad in Vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina varían según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de *M. avium* o *M. intracellulare* son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Propiedades Farmacocinéticas

Los primeros datos farmacocinéticos se obtuvieron con Claritromicina en comprimidos. Estos datos indicaron que la Claritromicina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal y que la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 50 mg de Claritromicina fue de aproximadamente 50%. El comienzo de la absorción del fármaco y la formación del metabolito bactericida (14-OH-Clarithromicina) se vieron levemente demorados por los alimentos, pero el grado de biodisponibilidad no se vio afectado cuando la Claritromicina no se administró en ayunas. Por lo tanto, Claritromicina Nexo puede ser administrada independientemente del horario de las comidas.

In vitro: Los estudios in Vitro demostraron que la unión de la Claritromicina a las proteínas del plasma humano promedio alrededor de un 70% a concentraciones clínicamente significativas de 0.45 a 4.5 mcg/ml.

Sujetos normales: Se estudió la biodisponibilidad y la farmacocinética del Claritromicina Nexo en adultos y en pacientes pediátricos. Un estudio de dosis única en

[Handwritten signature]
Coordinadora Técnica
AB Nexo



adultos demostró que la biodisponibilidad total de la formulación pediátrica fue similar o levemente superior a la de los comprimidos (la dosificación con ambas presentaciones fue de 250mg). Al igual que con los comprimidos, la administración de la formulación pediátrica con las comidas tiende a demorar levemente el comienzo de la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad total de la Claritromicina. La Cmax el AUC y el T_{1/2} comparativos de la Claritromicina para la formulación pediátrica (administrada sin ayuno previo) fue de 0.95 mcg/ml, 6.3 mcg/ml y 3.3 horas respectivamente. En un estudio de dosis múltiples en el que se administro 250 mg de Claritromicina Nexo Suspensión cada 12 horas a adultos, los niveles de concentración plasmática a estado constante se alcanzaron con la quinta dosis. Los parámetros farmacocinéticos después de la quinta dosis de Claritromicina Nexo fueron: Cmax 1.98 mcg/ml, AUC 11.5 mcg h/ml, Tmax 2.8 horas y T_{1/2} 3.2 horas para la Claritromicina y 0.67, 5.33, 2.9 y 4.9, respectivamente, para el metabolito 14-OH-Clarithromicina. En sujetos sanos en ayunas, la concentración sérica máxima se alcanzo dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, la concentración sérica máxima de Claritromicina a estado constante se alcanzo en 2 o 3 días y fue de aproximadamente 1 mcg/ml. La vida media de eliminación fue de 3 a 4 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 hs, la Cmax de estado constante de alrededor de 0.6 mcg/ml y tienen una vida media de eliminación aumento a 5-7 horas. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, el metabolito principal 14-OH-Clarithromicina, alcanza una concentración máxima de estado constante de alrededor de 0.6 mcg/ml y tiene una vida media de eliminación de 5 a 6 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, Cmax de estado constante del 14-OH-Clarithromicina es de aproximadamente 1 mcg/ml y su vida media de eliminación es de alrededor de 7 horas. Con ambas dosis, la concentración de estado constante de este metabolito generalmente se alcanza al cabo de 2 o 3 días. Aproximadamente el 20% de la dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como Claritromicina inalterada. Después de la administración de dosis de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria de la droga madre sin modificar es de aproximadamente el 30%. Después de la administración de una dosis oral de 250 mg (125mg/5ml) de suspensión cada 12 horas, la excreción de la claritromicina es de aproximadamente el 40%. Sin embargo, el clearance renal de la Claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. El principal metabolito hallado en la orina es el 14-OH-Clarithromicina, que representa entre un 10% y 15% adicional de las dosis de 250 mg o 500 mg administradas cada 12 horas.

Pacientes: la Claritromicina y sus metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas.

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

En niños que requieren antibiótico terapia oral, la Claritromicina ha demostrado una buena biodisponibilidad y su perfil farmacocinético concuerda con los resultados obtenidos en adultos a los que se les administro la misma formulación en suspensión.

[Firma]
 Rubén Tenorio
 L.A. Nexo



Los resultados indicaron que la droga se absorbe rápida y extensamente en los niños y, salvo por una leve demora en el comienzo de la absorción, los alimentos parecen no tener ningún efecto significativo sobre la biodisponibilidad o la farmacocinética de la misma. Los parámetros farmacocinéticos de estado constante obtenidos después de la 9ª dosis administrada al quinto día de tratamiento fueron los siguientes para la droga madre: C_{max} 4.60 mcg/ml, AUC 15.7mcg/h/ml y T_{max} 2.8horas, los correspondientes valores para el metabolito 14-OH fueron: 1.64 mcg/ml, 6,69 mcg h/ml y 2.7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación fue estimada en aproximadamente 2.2 horas para la droga madre y 4.3 para el metabolito. En otro estudio se obtuvo información respecto de la penetración de la Claritromicina en el fluido del oído medio en niños con otitis media. Aproximadamente 2.5 horas después de recibir la quinta dosis (7,5mg/kg dos veces por día), la concentración media de la Claritromicina en el fluido del oído medio fue de 2,53 mcg/g y la del metabolito 14-OH-Clarithromicina de 1,27 mcg/g. Estas concentraciones fueron generalmente dos veces más altas que las correspondientes concentraciones en suero. No existen datos sobre la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

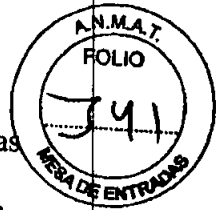
Compromiso hepático: No se observaron diferencias en las concentraciones de estado constante de la Claritromicina entre pacientes con disfunción hepática y sujetos normales, sin embargo, las concentraciones del 14-OH-Clarithromicina fueron más bajas en los pacientes con compromiso hepático. Esta menor formación de 14_OH_Claritromicina fue parcialmente compensada por un incremento en el clearance renal de Claritromicina en los pacientes con disfunción hepática, en comparación con los sujetos sanos.

Compromiso renal: La farmacocinética de la Claritromicina también se vio alterada en sujetos con disfunción renal que recibieron dosis orales múltiples de 500 mg. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en los sujetos con compromiso renal que en los sujetos normales. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal, a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (ver Posología- Forma de Administración).

Ancianos: En un estudio comparativo entre adultos jóvenes sanos y ancianos sanos a los que se les administró dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina, los niveles plasmáticos circulares fueron mayores y la eliminación más lenta en el grupo de ancianos que en el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencias entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Pacientes con infecciones micobacterianas: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH-Clarithromicina observadas después de la administración de dosis usuales a pacientes con infección por HIV (comprimidos en adultos, suspensión en niños) fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar infecciones micobacterianas, las concentraciones de Claritromicina pueden ser mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En niños infectados con HIV que recibieron 15 a 30 mg/kg/día de Claritromicina en dos dosis divididas, los valores de C_{max} de hasta 23 mcg/ml en niños infectados con HIV que recibían 30 mg/kg/día de Claritromicina Nexo Suspensión en

[Handwritten signature]
coordinadora técnica
Luz Nunez



dos dosis divididas. Las vidas medias de eliminación fueron mas prolongadas con estas dosis mas altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación mas larga observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

TOXICOLOGÍA

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

Experiencia clínica en pacientes con infecciones no micobacterianas: en estudios clínicos, la Claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas demostró ser segura y efectiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones que requerían antibiótico terapia vía oral. Fue evaluada en mas de 1200 niños, entre 6 meses y 12 años de edad, con otitis media, faringitis, infecciones de piel e infecciones respiratorias bajas. En estos estudios, la Claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg dos veces por día demostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de los agentes de referencia penicilina V, Amoxicilina, Amoxicilina/clavulanato, Etilsuccinato de Eritromicina, Cefaclor y Cefadroxilo.

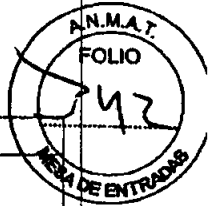
Experiencia clínica en pacientes con infecciones micobacterianas: Un estudio preliminar en pacientes pediátricos (algunos ,HIV-seropositivos) con infecciones micobacterianas demostró que la Claritromicina fue segura y efectiva cuando se la administro sola y en combinación con Zidovudina y Dideoxiinosina. Claritromicina Nexo Suspensión se administró a dosis de 7.5, 15 o 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se observaron efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando la Claritromicina se administro con antirretrovirales, sin embargo, estos fueron cambios menores que no revistieron significación clínica. La Claritromicina fue bien tolerada a dosis de hasta de 30 mg/kg/día. La Claritromicina resulta efectiva en el tratamiento de infecciones diseminadas por el complejo M. avium en pacientes pediátricos con SIDA, y en algunos pacientes demostró eficacia continuada después de mas de 1 año de tratamiento.

POSOLÓGIA- FORMA DE ADMINISTRACION

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:

[Handwritten signature]
 Constructora Tecnica
 Lab. Nexo

6 2 3 3



Guía para la dosificación para pacientes pediátricos- Basado en peso corporal		
Peso	Dosificación en cucharaditas de las de te (5ml) administradas dos veces al día	
Kg	125 mg/5ml	250 mg/5ml
8-11	0.5	
12-19	1	0.5
20-29	1.5	0.75
30-40	2	1
Niños de menos de 8 kg de peso, deberán ser dosificados sobre la base del peso en kg(aprox 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, la dosificación de Claritromicina será reducida a la mitad, por ejemplo, hasta 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones mas severas. La dosificación no será mas 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. Kasassi) la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg de Claritromicina por día en dos dosis divididas hasta 500 mg dos veces al día. La Claritromicina se debe utilizar en combinación con otras drogas antimicobacterianas que hayan demostrado actividad in Vitro contra CMA, incluyendo Etambutol, Clofazimina YRifapicina. Eltratamiento con Claritromicina se prolongara mientras sea demostrado un beneficio clínico. El agregado de otros agentes antimicobacterianos puede ser beneficioso.

GUÍA DE DOSIFICACIÓN PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SIDA- Basada en el peso corporal		
Peso	Dosificación en cucharitas de las de te de 5ml (claritromicina 250 mg/5ml)	
Kg	15 mg/kg	30 mg/kg
8-11	0.5	1
12-19	1	2
20-29	1.5	3
30-40	2	4
*Los niños de menos de 8 kg de peso, deberán ser dosificados sobre una base por kg(15 a 30 mg/kg/día)		

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

- 1.- Agregue agua hasta la flecha indicada en la etiqueta y agite enérgicamente.
- 2.- Vuelva a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la flecha y agite hasta obtener una suspensión homogénea.

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
 Lab. Neco

6233



Forma de Administración

Puede optar por dos formas de administración: "A" o "B".

A) Administración con cucharita doble dosificadora:

- A. 1.- Luego de haber preparado la suspensión según las instrucciones detalladas mas arriba, administre la misma con la cucharita doble dosificadora. La cuchara plástica doble esta graduada para administrar 2,5 o 5 ml.
- A. 2.- Lave la cucharita con agua hervida fría, para utilizarla en la próxima administración.
- A. 3.- conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. No refrigerar. Agite bien antes de cada uso.

B) Administración con jeringa dosificadora

- B. 1.- Acoplar la jeringa a la boca del frasco.
- B. 2.- Retirar con la misma la cantidad del producto hasta alcanzar la marca coincida con la cantidad de mililitros a administrar.
- B. 3.- Vacíe el contenido del dosificador en la boca del niño.
- B. 4.- Cierre el frasco con la tapa original.
- B. 5.- Separe los componentes de la jeringa, lave por dentro y por fuera con abundante agua.
- B. 6.- Conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR. Agite bien antes de cada uso.

CONTRAINDICACIONES

Claritromicina Nexo está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos. También esta contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Terfenadina, Cisaprida, Pimozida y Ergotamina o Dihidroergotamina (ver interacciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En caso de considerar la administración de Claritromicina Nexo a pacientes postpuberales, el medico deberá evaluar dadosamente los beneficios y los riesgos cuando exista sospecha o confirmación de embarazo.

La utilización de 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. La colitis pseudomembranosa ha sido relacionada con caso todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede varar 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

E. Arana
coordinador técnico
Leb Nexo

severidad desde una diarrea leve hasta colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de *C. Difficile*. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Se ha informado de la exacerbación de los síntomas de miastenia gravis, en pacientes quienes recibían terapéutica con Claritromicina.

La Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.

Colchicina: Existen reportes de toxicidad a la Colchicina cuando se utilizó ésta concomitantemente con Claritromicina, especialmente en ancianos, los cuales se presentaron en pacientes con insuficiencia renal. En tales pacientes se han informado casos fatales (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.

Embarazo-Efectos Teratogénicos-CATEGORÍA C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La Claritromicina se debe administrar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan ampliamente los posibles riesgos que pudieran producir al feto.

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

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.

E. Arreola
coordinadora técnica
Lab. Nao

6233



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han reportado 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 (ver Contraindicaciones). Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT, lo cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Ergotamina / Dihidroergotamina: La administración concomitante de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina ha estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y de estas drogas esta contraindicada (Ver Contraindicaciones).

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina
Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina y de esa manera disminuir los niveles plasmáticos de esta última a la vez que aumentan aquellos de 14-HO-Clarithromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-Clarithromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e indicadores enzimáticos

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

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada 8 horas de Ritonavir y 500 mg cada 12 horas de Claritromicina provocaron una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La C_{max} de la Claritromicina aumento en un 31%, la C_{min} aumento un 182% y el AUC aumento un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó esencialmente una inhibición completa de la formación de 14-[R]-hidroxi-Clarithromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no fue necesaria una reducción de la

[Handwritten signature]
 conductora técnica
 Lab. NIKO

dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, los siguientes ajustes de la dosis deben ser considerados para pacientes con un clearance de creatina de 30-60 mlk/min, la dosis de Claritromicina se reducirá en un 50%, para pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis se reducirá en un 75%. No deben coadministrarse dosis mayores de 1 g/día de Claritromicina con Ritonavir.

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales

Antiarrítmicos: Se han reportado casos de Torsades de Pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos y el electrocardiograma para descartar una prolongación QTc durante la terapia con Claritromicina.

Interacciones con Citocromo P450: Los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente. Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej: Warfariana), Astimizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprima, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoína, Teofilina y Valproato.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: Como son otros macrólidos han sido reportados incrementos de la concentración de inhibidores de la HMG-CoA Reductasa (por ejemplo Lovastatina y Simvastatina) con Claritromicina. Se han informado raros casos de rabiomolisis coincidente con la coadministración de Claritromicina y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo: Lovastatina y Simvastatina.

Omeprazol: Se administró Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Omeprazol se vieron aumentadas (C_{max} , AUC_{0-24} y $T_{1/2}$ aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.

Anticoagulantes orales: La administración concomitante de Claritromicina y anticoagulantes orales puede potenciar los efectos de los anticoagulantes. Se recomienda monitorear el tiempo de protrombina en estos casos.

Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil: Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa es metabolizado al menos en parte por la CYP3A y ésta puede ser inhibida por la

[Handwritten signature]
 Conductora Técnica
 Lab. N. 100

Claritromicina administrada concomitantemente. Coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil puede provocar probablemente un aumento de la explosión al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar un redacción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.

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

Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población carente de CYP2D6, la vía metabólica identificada es a través de CYP3A. En esta población, la inhibición de CYP3A provoca concentraciones séricas significativamente elevadas de Tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de Tolterodina en la presencia de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Trazolam): Cuando se coadministro Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumento 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Sise administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitirle ajuste de la dosis. Lamisma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Trizolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) es improbable una interaccion con Claritromicina clínicamente importante. Hubo informes post-comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina yTriazosas y de efectos sobre el SNC (por ejemplo somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam. Se sugiere monitorear a los pacientes para descartar un incremento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Colchicina: La Colchicina es un sustrato tanto para la CYP3A como para el transportador de eflujo P-glicoproteína. Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Cuando se administre Claritromicina junto con Colchicina, la inhibición de la Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede aumentar la concentración de Colchicina. Los pacientes deberán ser controlados para descartar síntomas de toxicidad a la Colchicina (ver Advertencias y Precauciones).

Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glicoproteína Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina

[Handwritten signature]
Coordinadora Técnica
S.A. NUCO

puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.

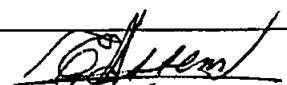
Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir con la absorción de la Zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede ser evitada espaciando las dosis de Claritromicina y de Zidovudina. Hasta la fecha, no se ha detectado esta interacción en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o Dideoxiinosina.

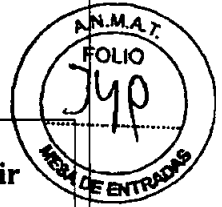
Interacciones medicamentosas bidireccionales

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

Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos de inhibidores de la CYP3A lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol, mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de la Claritromicina. Los pacientes que reciben Itraconazol y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (capsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de Cmax de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y Cmax de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquellos observados con Claritromicina sola. No se requiere un ajuste de la dosis cuando ambas drogas son coadministradas durante un tiempo limitado con las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción utilizando la formulación de capsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las capsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir sola pueden ser no representativas de los efectos observados con la terapia de Saquinavir/Ritonavir. Cuando se coadministra


Cecilia Torres
Lab. N. 100



Saquinavir con Ritonavir se deben considerar los efectos potenciales de Ritonavir sobre la Claritromicina

Verapamilo: Se han observado hipotensión, Bradicardias y acidosis láctica en pacientes que recibían Claritromicina y Verapamilo concomitantemente.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de Claritromicina Nexo es similar al de los comprimidos de 250 mg en adultos. La siguiente tabla muestra los eventos adversos informados en pacientes a quienes se administro claritromicina durante los estudios clínicos. Los eventos descriptos por sistema corporal y por frecuencia (comunes $\geq 1/100$, $<1/10$)

Tabla 1 – Eventos adversos informados en los estudios clínicos		
Sistema orgánico	Frecuencia	Evento adverso
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Cefalea Perversión del gusto
Trastornos gastrointestinales	Comunes	Diarrea Náusea Dolor abdominal Dispepsia vómitos
Investigaciones	Comunes	Enzimas hepáticas elevadas

La Claritromicina se comercializa en diferentes formulaciones. La siguiente tabla es una compilación de reacciones adversas para todas las formulaciones incluyendo la de suspensión pediátrica. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia, o establecer una relación causal a la exposición a la droga. La exposición de pacientes se estima mayor que 1000M de pacientes/días de tratamiento para Claritromicina

Reacciones adversas originadas en la Farmacovigilancia	
Sistema orgánico	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral
Trastornos del sistema hemolinfático	Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Trastorno psicótico Alucinaciones Desorientación Estado-confusional Despersonalización Depresión

E. A. V. S.
Coordinadora Técnica
Los Neros



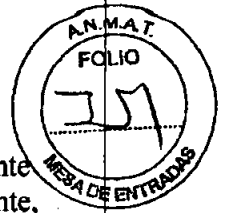
	Ansiedad Insomnio Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión Mareos Ageusia Anosmia Disgeusia Parosmia
Trastornos auditivos y laberínticos	Sordera Vértigo tinnitus
Trastornos cardiacos	Torsade de pointes Qt prolongado en el ECG Taquicardia ventricular
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda Glositis Estomatitis Decoloración de la lengua Decoloración de los dientes
Trastornos heatóbilliars	Insuficiencia hepatica Hepatitis Hepatitis colestasica Ictericia colestasica Ictericia hepatocelular Función hepática anormal
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	Síndrome de Stevens Johson Necrosis epidérmica toxica Urticaria Erupción
Trastornos del tejido muscubesqueletico y conectivo	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Nefritis intersticial
Laboratorio	Aumento de la creatinina sérica Enzimas hepáticas elevadas
<p>-Hubo informes de hipoglucemia, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes que recibían hipoglucemiantes orales o insulina en forma concomitante</p> <p>-Como con otros macrólidos, se ha informado prolongación del QT, taquicardia ventricular y torsade de pointes con la claritromicina</p> <p>-En muy raras ocasiones, la influencia hepática tuvo un desenlace fatal y generalmente estuvo asociado con enfermedades serias subyacentes y/o con medicaciones concomitantes</p>	

Pacientes pediátricos inmuno comprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las mas altas dosis de Claritromicina durante largos periodos 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.

Claritromicina Nexo se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos

[Handwritten signature]
 coolectora temina
 Ab Nexo

6233



sidóticos con infecciones micobacterianas. Los episodios adversos mas 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 limite 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 Claritromicina presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total, entre los pacientes que recibieron 15 a <mg/kg/día de Claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TPG, denitrogeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido. Esto no se observo con la dosis alta (≥ 25 mg/kg/día).

SOBREDOSIS

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

- ❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez-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
- ❖ Opativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Claritromicina Nexo se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir (una vez reconstituidose obtiene 60 ,90 y 120 ml de solución) . Estuches conteniendo 1, 15 y 30 envases, 8siendo estas dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivamente).

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

E. Assem
Coordinadora Técnica
Lab. Nexo

6 2 3 3



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

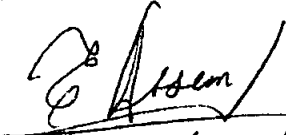
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NPG LABORATORIES de Nexo Pharmaceutical Group S.A.

Ponferrada 283/85/87 – Morón – Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Roberto Carluccio (Farmacéutico)


coordinador técnico
Tel Nexo



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013475-08-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6 2 3 3**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por NPG LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLARITROMICINA NEXO

Nombre/s genérico/s: CLARITROMICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: URUGUAY 363/65 VILLA MARTELLI, PROV. DE BUENOS AIRES (ENVASADO EN BLISTERS DE LA FORMA COMPRIMIDOS), TOMÁS GUIDO 2563/81 BURZACO PROV. DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DEL GRANEL Y ENVASADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s : ADULTOS FARINGITIS / AMIGDALITIS DEBIDAS A S. PYOGENES (LA DROGA DE ELECCION EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE INFECCIONES ESTREPTOCOCCICAS Y LA PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMATICA ES LA PENICILINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL O IM). SINUSITIS MAXILAR AGUDA DEBIDA A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS O PNEUMONIAE. EXACERBACION BACTERIANA AGUDA DE LA BRONQUITIS CRONICA, DEBIDO A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS, S. PNEUMONIAE. NEUMONIA DEBIDA M. PNEUMONIAE O S. PNEUMONIAE. INFECCIONES MICOBACTERIANAS DISEMINADAS DEBIDAS A M. AVIUM O M. INTRACELLULARE. LA CLARITROMICINA EN PRESENCIA DE SUPRESION ACIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA LA ERRADICACION DE H. PYLORI PROVOCANDO UNA DISMINUCION DE LA RECURRENCIA DE LA ULCERA DUODENAL.

Concentración/es: 250 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 10 MG, LACTOSA 45 MG, POVIDONA 19 MG, TALCO 10 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.8 MG, PEG 6000 1.2 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 12 MG, ALMIDON DE MAIZ 56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: ADULTOS FARINGITIS / AMIGDALITIS DEBIDAS A S. PYOGENES (LA DROGA DE ELECCION EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE INFECCIONES ESTREPTOCOCCICAS Y LA PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMATICA ES LA PENICILINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL O IM). SINUSITIS MAXILAR AGUDA DEBIDA A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS O PNEUMONIAE. EXACERBACION BACTERIANA AGUDA DE LA BRONQUITIS CRONICA, DEBIDO A H. INFLUENZAE, M. CATARRHALIS, S. PNEUMONIAE. NEUMONIA DEBIDA M. PNEUMONIAE O S. PNEUMONIAE. INFECCIONES MICOBACTERIANAS

57

7



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

DISEMINADAS DEBIDAS A M. AVIUM O M. INTRACELLULARE. LA CLARITROMICINA EN PRESENCIA DE SUPRESION ACIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA LA ERRADICACION DE H. PYLORI PROVOCANDO UNA DISMINUCION DE LA RECURRENCIA DE LA ULCERA DUODENAL.

Concentración/es: 500 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20 MG, LACTOSA 90 MG, POVIDONA 38 MG, TALCO 20 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.6 MG, PEG 6000 2.4 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 24 MG, ALMIDON DE MAIZ 112 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 10, 20, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5

M



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

Forma farmacéutica: POLVO P/ SUSP. ORAL.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: NIÑOS: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEBIDAS A ORGANISMOS SUSCEPTIBLES, EN LAS SIGUIENTES CONDICIONES: INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS (POR EJEMPLO FARINGITIS ESTREPTOCOCCICA), INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS (POR EJEMPLO BRONQUITIS, NEUMONIA), OTITIS MEDIA AGUDA. INFECCIONES DE PIEL Y FANERAS (POR EJEMPLO IMPETIGO, 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 KANSASSI.

Concentración/es: 125 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 125 MG.

07

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2 MG, ACIDO CITRICO 4.3 MG, SACARINA SODICA 3 MG, DIOXIDO DE TITANIO 5.2 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 MG, GOMA DE XANTAN 11.4 MG, SABOR A TUTTI FRUTTI 8.3 MG, ASPARTAMO 10 MG, SABOR CREMA 4.3 MG, AZUCAR REFINADA C.S.P. 1800 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

7



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

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD, VASO DOSIFICADOR Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SUSPENSION ORAL (2).

Nombre Comercial: CLARITROMICINA NEXO.

Clasificación ATC: J01FA09.

Indicación/es autorizada/s: NIÑOS: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEBIDAS A ORGANISMOS SUSCEPTIBLES, EN LAS SIGUIENTES CONDICIONES: INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS (POR EJEMPLO FARINGITIS ESTREPTOCOCCICA), INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS (POR EJEMPLO BRONQUITIS, NEUMONIA), OTITIS MEDIA AGUDA. INFECCIONES DE PIEL Y FANERAS (POR EJEMPLO IMPETIGO, FOLICULITIS, CELULITIS, ABSCESOS) INFECCIONES MICOBACTERIANAS DISEMINADAS O LOCALIZADAS

57

↗



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

DEBIDAS A MYCOBACTERIUM AVIUM O MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE.
INFECCIONES LOCALIZADAS DEBIDAS A MYCOBACTERIUM CHELONAE,
MYCOBACTERIUM FORTUITUM O MYCOBACTERIUM KANSASSI.

Concentración/es: 250 MG de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 2 MG, ACIDO CITRICO 4.3 MG, SACARINA
SODICA 3 MG, DIOXIDO DE TITANIO 5.2 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL
2.5 MG, GOMA DE XANTAN 11.4 MG, SABOR A TUTTI FRUTTI 8.3 MG,
ASPARTAMO 10 MG, SABOR CREMA 4.3 MG, AZUCAR REFINADA C.S.P. 1800 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD, VASO DOSIFICADOR Y TAPA DE
SEGURIDAD

Presentación: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO PARA
RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS DOS
ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

U.

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 1, 15 Y 30 FRASCOS CON POLVO
PARA RECONSTITUIR EN 60 ML, 90 ML Y 120 ML DE SOLUCIÓN (SIENDO LOS
DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

A

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; hasta: 30°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a NPG LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A. el Certificado N° **55840**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **12 OCT 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6 2 3 3


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