



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

DISPOSICIÓN Nº **6 2 2 3**

BUENOS AIRES, **09 OCT 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012812-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SIDUS 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.

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

[Handwritten signature and initials]



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

DISPOSICIÓN N° 6 2 2 3

Que el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los establecimientos que realizarán la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección General 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° **6223**

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 SIDUS y nombre/s genérico/s CLARITROMICINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por SIDUS 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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **6223**

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. Inscribáse 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 N°:1-0047-0000-012812-12-6

DISPOSICIÓN N°:

6223

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6 2 2 3

Nombre comercial: CLARITROMICINA SIDUS

Nombre/s genérico/s: CLARITROMICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 8, Km. 60, CALLE 12 N° 985, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,

Handwritten signature/initials



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

erisipela).

4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum o Mycobacterium kansasii.

5. Claritromicina esta indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm³

6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también esta indicada para la erradicación de H. Pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

Concentración/es: 250 mg de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, POVIDONA 18.3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 70.5 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC



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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela).
4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum o Mycobacterium kansasii.



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

5. Claritromicina esta indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm³

6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también esta indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

Concentración/es: 500 mg de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 500 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 6.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 16 mg, POVIDONA 36.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 141.1 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD;
TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA RECONSTITUIR.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Niños: Esta indicada 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 medica aguda.
4. Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impetigo, 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 kansasii.

Adultos: Faringitis/amigdalitis debidas a S. Pyogenes (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). Es generalmente efectiva en la erradicación de S. Pyogenes de la nasofaringe; sin embargo no hay



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

datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda, debida a H. Influenzae, M. Catarrhalis o S. Pneumoniae.

Exacerbación bacteriana de la bronquitis crónica, debido a H. Influenzae, M. Catarrhalis, S. Pneumoniae.

Neumonía debida a M. pneumoniae o S. Pneumoniae.

Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a S. aureus o S. Pyogenes (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

La Claritromicina en la presencia de la supresión ácida también esta indicada para la erradicación de H. Pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

Concentración/es: 125 mg / 5 ml de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 12.5 mg / 5 ml, ACIDO CITRICO 18 mg / 5 ml, TALCO 20.5 mg / 5 ml, DIOXIDO DE TITANIO 15 mg / 5 ml, SORBATO DE POTASIO 20 mg / 5 ml, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 15.45 mg / 5 ml, GOMA XANTANA 21 mg / 5 ml, AZUCAR C.S.P. 3500 mg / 5 ml, POLIETILENGLICOL 1500 3.08 mg / 5 ml, ESENCIA DE FRUTILLA EN POLVO 6 mg / 5 ml, CARBOMER 75.4 mg / 5 ml, COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO C 6 mg / 5 ml, SUCRALOSA 13 mg / 5 ml.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: LA SUSPENSION RECONSTITUIDA CON AGUA SE CONSERVA DURANTE 14 DIAS A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA RECONSTITUIR.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Niños: Esta indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones:

1. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis estreptocóccica)
2. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
3. Otitis medica aguda.
4. Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impetigo, foliculitis, celulitis, abscesos).



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

5. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.

Adultos: Faringitis/amigdalitis debidas a *S. Pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocóccicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). Es generalmente efectiva en la erradicación de *S. Pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* o *S. Pneumoniae*.
Exacerbación bacteriana de la bronquitis crónica, debido a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *S. Pneumoniae*.

Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. Pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. Pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a *M. avium* o *M. intracellulare*.
La Claritromicina en la presencia de la supresión ácida también esta indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

Concentración/es: 250 mg / 5 ml de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CA
JMM



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

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 mg / 5 ml.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 12.5 mg / 5 ml, ACIDO CITRICO 18 mg / 5 ml, TALCO 41 mg / 5 ml, DIOXIDO DE TITANIO 15 mg / 5 ml, SORBATO DE POTASIO 20 mg / 5 ml, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 18.9 mg / 5 ml, GOMA XANTANA 21 mg / 5 ml, AZUCAR C.S.P. 3500 mg / 5 ml, POLIETILENGLICOL 1500 6.16 mg / 5 ml, ESENCIA DE FRUTILLA EN POLVO 6 mg / 5 ml, CARBOMER 150.8 mg / 5 ml, COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO C 12 mg / 5 ml, SUCRALOSA 13 mg / 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: LA SUSPENSION RECONSTITUIDA CON AGUA SE CONSERVA DURANTE 14 DIAS A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6 2 2 3

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
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 2 3

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

**CLARITROMICINA SIDUS
CLARITROMICINA
SUSPENSION ORAL EXTEMPORANEA
125 MG/5ML**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA

Lote:

Vto:

FORMULA:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina	125,00 mg
Carbomer	75,40 mg
Copolimero del ácido metacrílico tipo C	6,00 mg
Polietilenglicol 1500	3,08 mg
Talco	20,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	15,45 mg
Acido cítrico	18,00 mg
Dióxido de titanio	15,00 mg
cloruro de sodio	12,50 mg
Esencia de frutilla en polvo	6,00 mg
Goma xantana	21,00 mg
Sucralosa	13,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar c.s.p	3500 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

Condiciones de conservación y almacenamiento:

El producto sin reconstituir se debe conservar en un lugar seco a temperaturas entre 15°C y 30°C.

La suspensión reconstituida se conserva durante 14 días a temperaturas entre 15°C y 30°C.

No congelar. **Agítase bien antes de usar.**

Presentaciones: 1 frasco de 60, 70 y 90 ml con polvo para preparar suspensión oral

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

45

6 2 2 3

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS - ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

SIDUS S.A.

Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessora, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

~~SIDUS S.A.
NESTOR J. TESSORA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO~~

46

8223

PROYECTO DE ROTULO

CLARITROMICINA SIDUS
CLARITROMICINA
SUSPENSION ORAL EXTEMPORANEA
250 MG/5ML

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA

Lote:

Vto:

FORMULA:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina	250,00 mg
Carbomer	150,80 mg
Copolímero del ácido metacrílico tipo C	12,00 mg
Polietilenglicol 1500	6,18 mg
Talco	41,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	18,90 mg
Acido cítrico	18,00 mg
Dióxido de titanio	15,00 mg
cloruro de sodio	12,50 mg
Esencia de frutilla en polvo	8,00 mg
Goma xantana	21,00 mg
Sucralosa	19,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar c.s.p.	3500,00 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

Condiciones de conservación y almacenamiento:

El producto sin reconstituir se debe conservar en un lugar seco a temperaturas entre 15°C y 30°C.

La suspensión reconstituida se conserva durante 14 días a temperaturas entre 15°C y 30°C.

No congelar. Agítase bien antes de usar.

Presentaciones: 1 frasco de 60, 70 y 90 ml con polvo para preparar suspensión oral

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

~~SIDUS S.A.
NESTOR ESCOBAR
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO~~

6223

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NI-
ÑOS - ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

SIDUS S.A.

Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessora, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

SIDUS S.A.
NESTOR J. TESSORA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOYADO

6223



PROYECTO DE ROTULO

CLARITROMICINA SIDUS 250 mg

CLARITROMICINA 250 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

CLARITROMICINA SIDUS 250mg: CLARITROMICINA 250 mg; Croscarmelosa Sódica 20 mg; Almidón pregelatinizado 20 mg; Celulosa microcristalina pH101 70,5 mg; Dióxido de Silicio 3,2 mg; Povidona 18,3 mg; Estearato de Magnesio 8mg; Opadry II 85F28751 white 10,0mg.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO:

PRESENTACIONES: CLARITROMICINA SIDUS 250 mg: Envases con 8, 12 y 16 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION:

Conservar al abrigo de la luz y la humedad a temperaturas entre 15 y 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A.

Adm.: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Lab.: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessore, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

SIDUS S.A.
NESTOR TESORE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO

6 2 2 3



PROYECTO DE ROTULO

CLARITROMICINA SIDUS 500 mg

CLARITROMICINA 500 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

CLARITROMICINA SIDUS 500mg: CLARITROMICINA 500 mg; Croscarmelosa Sódica 40mg; Almidón pregelatinizado 40mg; Celulosa microcristalina pH101 141,1mg; Dióxido de silicio 6,4mg; Povidona 36,5mg; Estearato de Magnesio 16mg; Opadry II 85F28751 white 20,0mg.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto

LOTE:

VENCIMIENTO :

PRESENTACIONES: CLARITROMICINA SIDUS 500 mg: Envases con 8, 12 y 16 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION: Conservar al abrigo de la luz y la humedad a temperaturas entre 15 y 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A.

Adm.: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Lab.: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessore, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO AUTORIZADO

022



PROYECTO DE PROSPECTO

**CLARITROMICINA SIDUS
CLARITROMICINA
SUSPENSION ORAL EXTEMPORANEA
125 MG/5ML**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina	125,00 mg
Carbomer	75,40 mg
Copolímero del ácido metacrílico tipo C	6,00 mg
Polietilenglicol 1500	3,08 mg
Talco	20,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	15,45 mg
Acido cítrico	18,00 mg
Dióxido de titanio	15,00 mg
cloruro de sodio	12,50 mg
Esencia de frutilla en polvo	6,00 mg
Goma xantana	21,00 mg
Sucralosa	13,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar c.s.p	3500 mg

**CLARITROMICINA SIDUS
CLARITROMICINA
SUSPENSION ORAL EXTEMPORANEA
250 MG/5ML**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA:

Cada 5 ml de suspensión reconstituida contiene:

Claritromicina	250,00 mg
Carbomer	150,80 mg
Copolímero del ácido metacrílico tipo C	12,00 mg
Polietilenglicol 1500	6,16 mg
Talco	41,00 mg

SIDUS S.A.
NESTOR BISSONE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO



Dióxido de silicio coloidal	18,90 mg
Acido cítrico	18,00 mg
Dioxido de titanio	15,00 mg
cloruro de sodio	12,50 mg
Esencia de frutilla en polvo	6,00 mg
Goma xantana	21,00 mg
Sucralosa	13,00 mg
Sorbato de potasio	20,00 mg
Azúcar c.s.p.	3500,00 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES

Niños: Está está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones:

Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis estreptocócica)

Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)

Otitis media aguda

Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impétigo, folliculitis, celulitis, abscesos)

Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, o Mycobacterium kansasii.

Adultos:

Faringitis/amigdalitis, debidas a S. pyogenes (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por via oral o IM). La Claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de S. pyogenes de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

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

Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debido a H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae.

Neumonía debida a M. pneumoniae o S. pneumoniae.

Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a S. aureus o S. pyogenes (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

La Claritromicina en presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de H. pylori provocando una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal (ver Información Adicional).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

SIDUS S.A.
NESTOR PESSESE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

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 como en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

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

Aerobios Gram-negativos

- Haemophilus influenzae*,
- Haemophilus parainfluenzae*
- Moraxella Catarrhalis*
- Neisseria gonorrhoeae*
- Legionella pneumophila*

Otros microorganismos

- Mycoplasma pneumoniae*
- Chlamydia pneumoniae*(TWAR)

Micobacterias

- Mycobacterium leprae*
- Mycobacterium 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 éstos, 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 Claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos

- Streptococcus agalactiae*
- Streptococi (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

2023



Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Campylobacter

Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Claritromicina, el 14-hidroxi-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 menos activo que la Claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún 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 éstos 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 oleico-albúmina-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-albúminadextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún 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 mayor o igual a 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 mayor o igual a 0,5 mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas 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

SIDUS S
NESTOR TESORO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOTECARIO



con 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 utilizarán 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 variarán 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.

Farmacocinética: 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-Claritromicina) 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, puede ser administrado 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 promedió 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 de la Suspensión 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 250 mg). 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} comparativos de la Claritromicina para la formulación pediátrica (administrada sin ayuno previo) fue de 0.95 mcg/ml, 6.5 mcg h/ml y 3.7 horas, respectivamente, mientras que para los comprimidos de 250 mg (en ayunas) fue de 1.10 mcg/ml, 6.3 mcg h/ml y 3.3 horas, respectivamente. En un estudio de dosis múltiples en el que se administró 250 mg de la 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 Sidus Pediátrico fueron: C_{max} 1.98 mcg/ml, AUC 11.5 mcg h/ml, T_{max} 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 alcanzó dentro de las 2 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 alcanzó en 2 ó 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 horas, la C_{max} de estado constante fue de 2 a 3 mcg/ml pero la vida media de eliminación aumentó 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, la C_{max} 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 a 3 días. Aproximadamente el 20% de la dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como Claritromicina inalterada.

6223



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 (125 mg/5 ml) 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 orina es el 14-OH-Claritromicina, que representa entre un 10% y 15% adicional de las dosis de 250 mg ó 500 mg administradas cada 12 horas.

Pacientes: la Claritromicina y su 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:

CONCENTRACION (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 administró 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: C_{max} 4.60 mcg/ml, AUC 15.7 mcg/h/ml y T_{max} 2.8 horas; 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 horas 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 (7,5 mg/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-Claritromicina 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-Claritromicina 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 circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta en el grupo de ancianos que en el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOTECARIO



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 Claritromicina 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 Cmax de estado constante oscilaron entre 8 y 20 mcg/ml. Sin embargo, se han observado valores de Cmax de hasta 23 mcg/ml en niños infectados con HIV que recibían 30 mg/kg/día de Claritromicina Sidus Suspensión 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 largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

TOXICOLOGIA

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 requerían antibiótico terapia por 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 una 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 administró sola y en combinación con Zidovudina y Dideoxinosina. Claritromicina Sidus Suspensión se administró a dosis de 7,5, 15 ó 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se observaron efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando la Claritromicina se administró con antirretrovirales; sin embargo, éstos fueron cambios menores que no revistieron significación clínica. La Claritromicina fue bien tolerada a dosis de hasta 30 mg/kg/día. La Claritromicina resultó 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.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

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

La dosificación diaria recomendada en niños es de 7.5 mg/kg cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día, para infecciones no micobacterianas. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen

SIDUS S.A.
NESTOR REBORE
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO Y SUPERADO



involucrado y la severidad del cuadro. La suspensión preparada puede ser tomada independiente de las comidas, y puede ser ingerida con leche.

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

Guía para la dosificación para pacientes pediátricos - Basado en el peso corporal

Peso*	Dosificación en cucharaditas de las de té (5 ml) administradas	
	dos veces al día	
Kg	125 mg/5 ml.	250 mg/5 ml
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 (aproximadamente 7.5 mg/kg dos veces al día)

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

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (M. Avium, M. intracellulare, M. Chelonae, M. Fortuitum, M. Kansasii) 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 y Rifampicina. El tratamiento con Claritromicina se prolongará mientras sea demostrado un beneficio clínico. El agregado de otros agentes antimicobacterianos puede ser beneficioso.

GUIA DE DOSIFICACION PARA PACIENTES PEDIATRICOS CON SIDA - Basada en el peso corporal

Peso*	Dosificación en cucharaditas de las de té de 5 ml	
	(Claritromicina 250 mg. / 5 ml.)	
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.

Forma de Administración

- 1.- Retire el tapón perforado del extremo de la jeringa.
- 2.- Acople el mismo en la boca del frasco y presione hasta que encaje totalmente.
- 3.- Introduzca el dosificador oral en el orificio del tapón perforado.
- 4.- Invirtiendo el frasco, retire con el dosificador oral la cantidad del producto hasta alcanzar la marca del dosificador que coincida con el peso del niño (o según le haya indicado su médico).
- 5.- Vacíe el contenido del dosificador en la boca del niño.

6223



- 6.- Cierre el frasco con la tapa original sin retirar el tapón perforado.
- 7.- Separe los componentes de la jeringa, y lave por fuera y por dentro con abundante agua.
- 8.- Conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR. Agite bien antes de cada uso.

CONTRAINDICACIONES

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

También está contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Cisapride, Pimozida, Terfenadina debido a que puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Interacciones Medicamentosas). La administración concomitante de Claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina está contraindicada ya que puede producir ergotismo.

La administración concomitante de Claritromicina con lovastatina o simvastatina también está contraindicada (ver Interacciones Medicamentosas).

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

La Colchicina está contraindicada en pacientes con compromiso renal o hepático tratados con P-glucoproteína o un fuerte inhibidor de CYP3A4.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la Claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes. Suspender la Claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

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

SIDUS S.A.
NESTOR TESSERA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO

6 2 21 3



Colchicina: Hubo informes post-marketing de toxicidad a la Colchicina cuando 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.

Se recomienda precaución al administrar en forma concomitante Claritromicina y triazolobenzodiazepinas, tales como Triazolam y Midazolam (ver Interacciones Medicamentosas).

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, la Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con un cuadro clínico asociado con una mayor tendencia a la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.

Neumonía: En vista de la resistencia emergente del *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se indique Claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía intrahospitalaria, la Claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), acné vulgar y erisipela, y en situaciones donde no se puede administrar el tratamiento con penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos y púrpura de Schönlein-Henoch, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con Claritromicina e iniciar el tratamiento adecuado con urgencia.

La Claritromicina debe emplearse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores de la enzima del citocromo CYP3A4 (ver Interacciones Medicamentosas).

Hipoglucemiantes orales/Insulina: La administración concomitante de Claritromicina e hipoglucemiantes orales y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. Con determinados hipoglucemiantes, tales como la Nateglinida, Pioglitazona, Repaglinida y Rosiglitazona, puede intervenir la inhibición de la enzima CYP3A por la Claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se administran en forma concomitante. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Cuando se coadministra Claritromicina con Warfarina, existe riesgo de hemorragias serias y elevaciones significativas de RIN y tiempo de protrombina. Se recomiendan controles frecuentes de RIN y tiempo de protrombina en pacientes tratados con Claritromicina y anticoagulantes orales en forma concomitante.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Al igual que otros macrólidos, la Claritromicina aumenta las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se han comunicado raros casos de rhabdomiólisis en pacientes que toman estos fármacos en forma concomitante. Deberá controlarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía. También se han recibido escasos informes de rhabdomiólisis en pacientes que toman Atorvastatina o Rosuvastatina concomitantemente con Claritromicina. Cuando se emplee con Claritromicina, la Atorvastatina o la Rosuvastatina debe administrarse en las dosis más bajas posibles. Deberá considerarse un ajuste en la dosis de estatina o la administración de una

SIDUS S.A.
NESTOR TESORO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO



estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo, Fluvastatina Pravastatina).

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

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede provocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben Claritromicina y Pimozida concomitantemente (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 los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Ergotamina/ Dihidroergotamina: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y de estas drogas está contraindicada. (Ver Contraindicaciones)

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor del CYP3A, que podría aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.

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 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 inductores enzimáticos.

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

Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos 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 estuvieron 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 aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó un 182% y el AUC aumentó 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 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 creatinina de 30-60 ml/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. Deberán considerarse ajustes similares de la dosis en pacientes con función renal reducida cuando se administre ritonavir como un potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del HIV tales como atazanavir y saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales

Antiarrítmicos: Informes Post-Marketing reportaron casos de Torsades de Pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos 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), Astemizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, 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.



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} , AUC₀₋₂₄ y $t_{1/2}$ aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.

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

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

Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 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 coadministró Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumentó 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) es improbable una interacción con Claritromicina clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (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 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.

3223



Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Debido a que la Claritromicina parece interferir 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 Dideoxinosina. Fenitoína y valproato: Se han presentado informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores del CYP3A, incluida la Claritromicina con drogas no consideradas como metabolizadas por el CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administran concomitantemente con Claritromicina. Se ha informado elevación de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir: La Claritromicina y el Atazanavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La coadministración de 500 mg de Claritromicina dos veces al día con 400 mg de Atazanavir una vez al día provocó un aumento de dos veces la exposición a la Claritromicina y una disminución del 70% en la exposición al 14-HO-Clarithromicina, con un aumento del 28% en el AUC de Atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderadamente disminuida (clearance de creatinina 30 a 60 ml/min) la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un 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 (cápsulas 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 cápsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las cápsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir 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

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con Claritromicina, tanto para adultos como para pacientes pediátricos, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones

SIDUS S.A.
NESTOR TRSROBE
FARMACEUTICO
DIRECCION TECNICO-REGULATORIO

adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos. No hay una diferencia significativa en la incidencia de éstas reacciones adversas gastrointestinales durante los estudios clínicos entre pacientes con o sin infección micobacteriana preexistente.

En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencia post-marketing para todas las formulaciones de Claritromicina. Las reacciones consideradas por lo menos como posiblemente relacionadas con la Claritromicina se presentan por clasificación por sistema y evento

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina en estudios clínicos

Clasificación por sistema y reacción adversa

Sistema orgánico	Frecuencia	Evento adverso
Sistema nervioso	comunes	cefalea, perversión del gusto
Aparato digestivo	comunes	diarrea, náusea, dolor abdominal
Investigaciones	comunes	dispepsia, vómitos Enzimas hepáticas elevadas

Experiencia con la Claritromicina Post - Marketing

Infecciones e infestaciones : Celulitis, candidiasis, gastroenteritis, infección, infección vaginal, Colitis pseudomembranosa, erisipela, eritrasma

Sistema hemolinfático : Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia
Agranulocitosis, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario : Reacción anafilactoidea, hipersensibilidad
Reacción anafiláctica

Trastornos metabólicos y nutricionales : Anorexia, disminución del apetito,
hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos : Insomnio Ansiedad, nerviosismo, gritos, trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales

Trastornos del sistema nervioso : disgeusia, cefalea, alteración del gusto, pérdida del conocimiento, discinesia, mareos, somnolencia, temblor, convulsión, ageusia, parosmia, anosmia

Trastornos del oído y del laberinto : Vértigo, audición disminuida, tinnitus, sordera

Trastornos cardíacos : paro cardíaco, fibrilación auricular, QT prolongado en electrocardiograma, extrasístoles, palpitaciones, Torsade de pointes, taquicardia ventricular, trastornos vasculares, vasodilatación, hemorragia

Trastornos respiratorios : torácicos y mediastínicos, asma, epistaxis, embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales : Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal esofagitis, enfermedad por reflujo, gastroesofágico, gastritis, proctalgia, estomatitis, glositis, distensión abdominal, constipación, xerostomía, eructos, flatulencia, pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes

Trastornos hepatobiliares : Prueba de la función hepática anormal, colestasis, hepatitis, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gammaglutamiltransferasa elevada, insuficiencia hepática, ictericia, hepatocelular

Trastornos de piel y tejido subcutáneo : Exantema, hiperhidrosis, dermatitis bullosa, prurito, urticaria, exantema maculopapuloso, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, (DRESS), acné, púrpura de Schonlein-Henoch

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo : Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, mialgia, rabdomiólisis, miopatía



Trastornos renales y urinarios : Creatininemia aumentada, uremia aumentada, insuficiencia renal, nefritis intersticial

Investigaciones complementarias : Relación albúmina/globulina anormal, fosfatasa alcalina en sangre elevada, lactato deshidrogenasa en sangre elevada 4 RIN elevado, tiempo de protrombina prolongado, color anormal de la orina

* Debido a que estas reacciones son comunicadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma fidedigna su incidencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se estima que la exposición del paciente es mayor a 1.000 millones de días de tratamiento del paciente con Claritromicina.

** En algunos reportes de rabdomiólisis, la Claritromicina fue administrada concomitantemente con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol.

Hubo informes post-marketing de toxicidad a la Colchicina con el uso concomitante de 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 Advertencias).

Pacientes pediátricos inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. Claritromicina Sidus Pediátrico se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos sidóticos con infecciones micobacterianas. Los episodios adversos más frecuentemente informados, excluyendo aquellos relacionados con la enfermedad primaria del paciente, fueron: zumbidos, sordera, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash purpúrico, pancreatitis y amilasa aumentada. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de Claritromicina presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total; entre los pacientes que recibieron 15 a <25 mg/kg/día de Claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TGP, de nitrógeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido.

Esto no se observó con la dosis más alta (menor o igual a 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 de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Condiciones de conservación y almacenamiento:

El producto sin reconstituir se debe conservar en un lugar seco a temperaturas entre 15°C y 30°C.

La suspensión reconstituida se conserva durante 14 días a temperaturas entre 15°C y

SIDUS S.A.
NESTOR TESSIERE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOYEPACO

6 223



30°C.

No congelar. **Agítese bien antes de usar.**

Presentaciones: 1 frasco de 60, 70 y 90 ml con polvo para preparar suspensión oral y jeringa dosificadora

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS - ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

SIDUS S.A.

Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessore, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:


SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO

622



PROYECTO DE PROSPECTO
CLARITROMICINA SIDUS 250/500 mg

CLARITROMICINA 250/500 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA :

Cada comprimido recubierto contiene:

CLARITROMICINA SIDUS 250mg: Claritromicina 250 mg; Croscarmelosa Sódica 20 mg; Almidón pregelatinizado 20 mg; Celulosa microcristalina pH101 70,5 mg; Dióxido de Silicio 3,2 mg; Povidona 18,3 mg; Estearato de Magnesio 8mg; Opadry II 85F28751 white 10,0mg.

CLARITROMICINA SIDUS 500mg: Claritromicina 500 mg; Croscarmelosa Sódica 40mg; Almidón pregelatinizado 40mg; Celulosa microcristalina pH101 141,1mg; Dióxido de silicio 6,4mg; Povidona 36,5mg; Estearato de Magnesio 16mg; Opadry II 85F28751 white 20,0mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético.

INDICACIONES

Claritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela)
4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.
Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.
5. Claritromicina está indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm³.
6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal (Ver Información Adicional)
7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica.

La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos.

SIDUS S.A.
NESTOR FERRE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO



Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram negativos, así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente de una dilución de un log2 más potente que la CIM de la Eritromicina.

Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Es bactericida para *Helicobacter pylori*; esta actividad de la Claritromicina es mayor a pH neutro que a pH ácido. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad clínicamente significativa contra el complejo *Mycobacterium avium*, que consiste en *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*. Los datos in Vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de *Pseudomonas* y otros bacilos Gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina.

El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro como en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

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

Aerobios Gram-negativos

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella Catarrhalis*
Neisseria gonorrhoeae, *Legionella pneumophila*

Otros microorganismos

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

Micobacterias

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

La producción de Beta- lactamasa no tendría ningún efecto sobre la actividad de la claritromicina.

NOTA: La mayoría de las cepas de *Staphylococcus metilino* y oxacilino-resistentes son resistentes a la Claritromicina.

Helicobacter- *Helicobacter pylori*: En cultivos realizados antes de la terapia, se aisló *H pylori* y se determinaron las CIMs pre-tratamiento en 104 pacientes. De éstos, 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 Claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos

Streptococcus agalactiae, Streptococi (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 burgdorferi, *Treponema pallidum*

Campylobacter

Campylobacter jejuni

1 222 3



El principal metabolito de la Claritromicina, el 14-hidroxclaritromicina, microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una 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 menos activo que la Claritromicina.

El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún 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 agentes antimicrobianos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de Claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para Claritromicina.

Las CIM se determinan por el método de dilución en caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de Haemophilus influenzae acorde con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico es el Medio de Test para Haemophilus (MTH). 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 equívoco 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 oleico-albúmina-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-albúmina-dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún 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 macrófagas 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 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 utilizarán 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 variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points

SIDUS S.A.
NESTOR TESORO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO



para determinar si los aislados clínicos de *M. avium* o *M. intracellulare* son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra *Helicobacter pylori*: La Claritromicina ha demostrado actividad in Vitro contra *H. pylori* aislado de pacientes con úlceras duodenales. Los métodos de susceptibilidad in vitro (microdilución en caldo, dilución en agar, Test E y difusión en disco) y productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el *H. pylori*. Los valores de las CIM de la Claritromicina y los tamaños de las zonas variarán dependiendo de la metodología de susceptibilidad empleada, del medio, los agregados de crecimiento, el pH, la concentración del inóculo testeado, la fase de crecimiento, la atmósfera de incubación y el tiempo.

Test de susceptibilidad para *H. pylori*: Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico disponibles para determinar las CIM y los tamaños de la zona no han sido estandarizados, validados o aprobados para testear el *H. pylori*. Los valores de CIM para aislados de *H. pylori* recolectados durante los dos estudios clínicos evaluando Claritromicina más Omeprazol fueron determinados por la metodología de CIM de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos durante los estudios de Claritromicina más Omeprazol cayeron en una distribución diferente bimodal de CIM's susceptibles y resistentes a la Claritromicina.

La interpretación de la susceptibilidad relacionada con la CIM se muestra en la siguiente tabla:

CIM (mcg/ml)	Interpretación
≤ 0,06	Susceptible
0,12-2,0	Intermedio
≥ 4	Resistente

Farmacocinética :

La cinética de la Claritromicina administrada por vía oral ha sido ampliamente estudiada en distintas especies animales y en humanos adultos. Dichos estudios han demostrado que la Claritromicina es fácil y rápidamente absorbida, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 50%. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista y la disposición metabólica no varió en ninguna de las especies después de dosis múltiples. La ingesta de alimentos inmediatamente antes de la dosificación aumenta la biodisponibilidad de la Claritromicina en un 25% promedio. Por lo general este incremento es menor y tendrá poca importancia clínica con los regímenes de dosificación recomendados. Por lo tanto, Claritromicina puede ser administrado 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 promedió alrededor de un 70% a concentraciones de 0.45 a 4.5 mcg/ml. Una disminución en la unión a 41% con 45 mcg/ml sugirió que los sitios de unión podían llegar a saturarse, pero esto solamente ocurrió a concentraciones muy superiores a los niveles terapéuticos de la droga.

Sujetos normales: Con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y promedió alrededor de 1 mcg/ml para la Claritromicina y 0.6 mcg/ml para el 14- hidroxyclearitromicina, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente. Con dosis de 500 mg dos veces al día, la C_{max} de estado constante para la Claritromicina y su metabolito hidroxilado fue alcanzado en la quinta dosis. Después de la quinta y séptima dosis, la C_{max} de estado constante para Claritromicina promedió 2.7-2.9 mcg/ml; y su metabolito hidroxilado promedió 0.88-0.83 mcg/ml, respectivamente.

La vida media de la droga madre a un nivel de dosificación de 500 mg fue de 4.5 a 4.8 horas, mientras que la del 14- hidroxyclearitromicina fue de 6.9 a 8.7 horas. Los niveles de 14- hidroxyclearitromicina a estado constante no aumentaron proporcionalmente con la dosis de Claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada a las dosis



más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la Claritromicina, junto con la disminución total en la formación de los productos de la 14-hidroxilación y N-desmetilación a las mayores dosis, indican que el metabolismo no lineal de la Claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas. En humanos adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg ó 1,2 g. de Claritromicina, la excreción urinaria representó el 37.9% de la dosis más baja y el 46% de la más alta. La eliminación fecal representó el 40.2% y el 29.1% (esto incluyó un sujeto con solamente una muestra de materia fecal conteniendo 14.1%) de dichas dosis, respectivamente.

Pacientes: La Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Los datos limitados de un pequeño número de pacientes sugieren que la Claritromicina no alcanza niveles significativos en el líquido cefalorraquídeo después de dosis orales (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con barrera hematoencefálica normal). 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:

CONCENTRACION (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

Compromiso hepático: En un estudio que comparó un grupo de sujetos sanos con otro con compromiso hepático a quienes se les administró 250 mg de Claritromicina dos veces al día durante 2 días y una única dosis de 250 mg el tercer día, los niveles plasmáticos de estado constante y la depuración sistémica de la Claritromicina no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. En contraste, las concentraciones de estado constante del metabolito 14-OH fueron marcadamente más bajas en el grupo de sujetos con disfunción hepática. Este clearance metabólico disminuido de la droga madre mediante la 14-hidroxilación fue parcialmente compensado por un incremento en el clearance renal de la droga madre, resultando en niveles de estado constante comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes.

Dichos resultados indican que no es necesario ningún ajuste de la dosificación para sujetos con moderado o severo compromiso hepático pero con función renal normal.

Compromiso renal: Se realizó un estudio para evaluar y comparar el perfil farmacocinético de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en sujetos con función renal normal y disminuida. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en sujetos con compromiso renal. La constante de eliminación (K_{elim}) y la excreción urinaria fueron menores. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal; a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (Ver Posología – Forma de administración).

Ancianos: También se realizó un estudio para evaluar y comparar la seguridad y la farmacocinética de dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina en hombres y mujeres ancianos sanos con las de hombres adultos jóvenes sanos. En el grupo de ancianos, los niveles plasmáticos circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta que en el grupo más joven, tanto para la droga madre como su metabolito 14-OH. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Infecciones por Mycobacterium avium: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH Claritromicina después de la administración de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones por *M. avium*, las concentraciones de Claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En pacientes adultos infectados con HIV que recibieron 1 y 2 g/día en dos dosis divididas, los valores de la C_{max} de

10 223



Claritromicina a estado constante oscilaron de 2 a 4 mcg/ml y de 5 a 10 mcg/ml respectivamente.

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 largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

Administración concomitante de Omeprazol: Se realizó un estudio farmacocinético con 500 mg de Claritromicina 3 veces al día y 40 mg de Omeprazol una vez al día. Cuando la Claritromicina se administró sola en dosis de 500 mg cada 8 horas, el valor de la C_{max} media a estado constante fue de aproximadamente 3.8 mcg/ml y el valor medio de la C_{min} fue de aproximadamente 1.8 mcg/ml. El área bajo la curva media (AUC₀₋₈) para la Claritromicina fue de 22.9 mcg/ml. El T_{max} y la vida media fueron de 2.1 hs. y 5.3 hs, respectivamente, cuando la Claritromicina se dosificó a 500 mg tres veces al día. En el mismo estudio, cuando la Claritromicina 500 mg tres veces al día fue administrada con 40 mg de Omeprazol diarios, se observaron incrementos en la vida media y en el AUC₀₋₂₄ del Omeprazol. Para todos los sujetos combinados, el AUC₀₋₂₄ medio del Omeprazol fue 89% mayor y el T_{1/2} promedio del Omeprazol fue 34% mayor cuando el Omeprazol fue administrado con Claritromicina que cuando fue administrado solo. Cuando se administró Claritromicina con Omeprazol, la C_{max} y C_{min} a estado constante y el AUC₀₋₈ de la Claritromicina aumentó 10%, 27% y 15%, respectivamente, sobre los valores alcanzados cuando la Claritromicina fue administrada con placebo. A estado constante, las concentraciones de Claritromicina en el mucus gástrico 6 horas después de la dosificación fueron aproximadamente 25 veces mayores en el grupo Claritromicina/Omeprazol en comparación con el grupo de Claritromicina solamente. Seis horas después de la dosificación, las concentraciones medias de Claritromicina en tejido gástrico fueron aproximadamente 2 veces mayores cuando la Claritromicina se administró con Omeprazol que cuando fue administrada con placebo.

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 cepas analizadas.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis usual recomendada de en adultos es 1 comprimido de 250 mg dos veces al día. En infecciones más severas la dosificación puede ser aumentada a 500 mg dos veces al día. La duración usual del tratamiento es de 7 a 14 días. Para la sinusitis maxilar aguda la duración habitual del tratamiento es de 14 días, y para la faringitis/tonsilitis, es de 10 días. En pacientes con compromiso renal con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, reducir la dosificación de Claritromicina a la mitad, por ejemplo, 250 mg 1 vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. El tratamiento no deberá continuarse más allá de los 14 días en estos pacientes.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: La dosis recomendada para adultos es 500 mg 2 veces al día. Deberá continuarse el tratamiento para infecciones diseminadas por el complejo M. avium (CMA) en pacientes con SIDA mientras se demuestre su eficacia clínica y bacteriológica. La Claritromicina será utilizada en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La continuación del tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas dependerá del criterio profesional.

Dosificación para la profilaxis del CMA: La dosificación recomendada de Claritromicina en adultos es de 500 mg dos veces al día.

Dosificación para las infecciones odontológicas: La dosis recomendada es de un comprimido de 250 mg dos veces al día durante siete días.

Para la erradicación de *H. pylori* los regímenes de dosificación recomendados son:

Régimen de triple terapia: Claritromicina 500 mg dos veces al día junto con Amoxicilina 1 g dos veces al día y Lansoprazol 30 mg dos veces día, durante 10 días.

SIDUS S.A.
NESTOR ESCOBAR
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO Y SUPERADO

6223



Claritromicina 500 mg dos veces al día junto con Amoxicilina 1 g dos veces al día y Omeprazol 20 mg dos veces al día, durante 7 a 10 días.

Régimen de terapia dual: Claritromicina 500 mg tres veces al día junto con Omeprazol 40 mg/día, durante 14 días, seguidos por Omeprazol 20 ó 40 mg diarios durante 14 días adicionales. Claritromicina 500 mg tres veces al día junto con Lansoprazol 60 mg diarios durante 14 días. Se podrá requerir supresión ácida posterior para completar la cicatrización ulcerosa.

Información para el paciente: Claritromicina comprimidos puede ser tomado con o sin las comidas y puede ingerirse con leche.

CONTRAINDICACIONES

La Claritromicina está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos.

También está contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Terfenadina, Cisaprida, Pimozida y Ergotamina o Dihidroergotamina (ver Interacciones Medicamentosas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

EL MÉDICO NO DEBERÁ PRESCRIBIR CLARITROMICINA A MUJERES EMBARAZADAS, SIN CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE LOS BENEFICIOS CONTRA EL RIESGO, PARTICULARMENTE DURANTE LOS PRIMEROS TRES MESES DEL EMBARAZO.

La utilización a largo plazo puede, como sucede con otros antibióticos, provocar la colonización por un número aumentado de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurriera una superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. La colitis pseudo membranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al Clostridium Difficile (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

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: Hubo informes Post-Marketing de toxicidad con el uso concomitante de Claritromicina y Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal aguda. Hubo casos fatales en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas, Colchicina). 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 seguridad de la claritromicina durante la lactancia, no ha sido establecida. La claritromicina se excreta en la leche materna.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de la Claritromicina en niños menores de 6 meses de edad no ha sido establecida.

La seguridad de la Claritromicina no ha sido estudiada en pacientes menores de 20 meses de edad con CMA.

SIDUS S.A.
NESTOR JESSURE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO



Uso geriátrico: en un estudio de estado constante en el que a ancianos sanos (edad 65 a 81 años) se les administró 500 mg/12 horas, la concentración máxima sérica y el AUC de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina estuvieron aumentadas con respecto a aquellas alcanzadas en adultos jóvenes sanos. Estos cambios en la farmacocinética equivalen a las disminuciones conocidas relacionadas con la edad. En ensayos clínicos, pacientes ancianos no tuvieron efectos adversos aumentados cuando se los comparó con pacientes jóvenes. Se deberá considerar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos con compromiso renal severo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante.

Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas 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 (comprimidos) y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Se han observado efectos similares con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/ Dihidroergotamina: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y de estas drogas está 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 P 450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina, pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina, y de esa manera, disminuir los niveles plasmáticos de esta última, a la vez que aumentan aquellos de la 14(R)- hidroxí-claritromicina-HO- Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-Claritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.

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

Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg de Ritonavir cada ocho horas y de 500 mg de Claritromicina cada 12 horas provocó una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina.

La C_{max} de la Claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó 182%, y el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó una inhibición completa de la formación de 14-HO-Claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no será necesaria una disminución de la dosis en pacientes con una función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, se deberán considerar los siguientes ajustes en las dosis: para pacientes con un CLCr de 30-60 ml/min. se reducirá la dosis de Claritromicina en un 50%, para pacientes con un CLCr menor

131



de 30 ml/min. se reducirá en un 75% y no se coadministrarán dosis mayores de 1 g de Claritromicina con Ritonavir.

Efectos de la claritromicina sobre otros productos medicinales

Antiarrítmicos: Informes Post-Marketing reportaron casos de Torsades de Pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos durante la terapia con Claritromicina. Se debe monitorear el electrocardiograma para descartar una prolongación del QTc, durante la coadministración de Claritromicina con dichas drogas.

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 pueden ser inhibidos a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente.

Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej., Warfarina), Astemizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina. 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 con 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 rhabdomiolisis coincidentes con la coadministración de Claritromicina y los inhibidores de la HMGCoA 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 (Cmax, AUC 0-24 y t1/2 aumentaron en 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 Claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil, puede provocar probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil, cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.

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

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

SIDUS S.A.
NESTOR TESCHÉ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOYADO

3 24 15



de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Triazolam): Cuando se coadministró Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumentó 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), es improbable una interacción con Claritromicina, clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (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 para la CYP3A y para el transportador de eflujo, P-glicoproteína (Pgp). Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben ambos sistemas enzimáticos. Cuando la Claritromicina y la Colchicina se administran juntas, la inhibición de Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Colchicina. Los pacientes deben ser monitoreados para descartar síntomas clínicos de toxicidad a la Colchicina. (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 las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Este efecto no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o Dideoxinosina. Dado que la Claritromicina parece interferir con la absorción de la Zidovudina administrada simultáneamente por vía oral en adultos, esta interacción probablemente no será un problema cuando la Claritromicina se administre por vía endovenosa.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir: La Claritromicina y el Atazanavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La coadministración de 500 mg de Claritromicina dos veces al día con 400 mg de Atazanavir una vez al día provocó un aumento de dos veces la exposición a la Claritromicina y una disminución del 70% en la exposición al 14-HO-Claritromicina, con un aumento del 28% en el AUC de Atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderadamente disminuida (clearance de creatinina 30 a 60 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un 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

SIDUS S.A.
NESTOR ESCOBAR
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APODERADO



y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (cápsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de 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 cápsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las cápsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir 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

La siguiente tabla muestra los eventos adversos informados en pacientes a quienes se administró Claritromicina durante los estudios clínicos. Los eventos están 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
Trastornos gastrointestinales	Comunes	perversión del gusto diarrea, náusea dolor abdominal
Investigaciones	Comunes	dispepsia, vómitos enzimas hepáticas elevadas

Tabla 2 - Reacciones adversas originadas en la vigilancia post comercialización

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

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO APODERADO

6223



Trastornos auditivos y laberínticos

Trastornos cardíacos

Trastornos gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares

Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo

Trastornos del tejido músculoesquelético y conectivo

Trastornos renales y urinarios

Laboratorio

Ageusia
Anosmia
Disgeusia
Parosmia
Sordera, vértigo, tinitus

Torsade de pointes
Taquicardia ventricular
Pancreatitis aguda
Glositis, estomatitis
Decoloración de la lengua
Decoloración de los dientes
Insuficiencia hepática
Hepatitis
Hepatitis colestásica
Ictericia colestásica
Ictericia hepatocelular
Función hepática anormal
Síndrome de Stevens Johnson
Necrolisis epidérmica tóxica
Urticaria, erupción
Mialgia
Nefritis intersticial
Aumento de creatinina sérica
Enzimas hepáticas elevadas

Hubo reportes post comercialización de toxicidad a la Colchicina con el uso concomitante de Claritromicina y de Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. Han sido reportadas muertes en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina y Advertencias y Precauciones).
Pacientes Inmunocomprometidos: En pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo fue difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1 g. de Claritromicina, los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación, trastornos de la audición y elevaciones de la TGP y TGO. Otros episodios de menor frecuencia incluyeron disnea, insomnio y sequedad bucal. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, alrededor del 2-3% de los pacientes que recibieron 1 g. de Claritromicina por día tuvieron niveles elevados seriamente anormales de TGO y TGP y recuento de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un menor porcentaje de pacientes en estos dos grupos de dosificación también tuvieron niveles elevados de nitrógeno ureico.

SOBREDOSIFICACION :

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales.

Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los

SIDUS S.A.
NESTOR TESCHÉ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO / APOYADO

6223



niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES: CLARITROMICINA SIDUS 250 y 500 mg: Envases con 8, 12 y 16 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION: Conservar al abrigo de la luz y la humedad a temperaturas entre 15 y 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A. Adm.: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.

Lab.: Ruta 8, Km. 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

Director Técnico: Nestor J. Tessore, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:


SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012812-12-6

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6223**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por SIDUS 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 SIDUS

Nombre/s genérico/s: CLARITROMICINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 8, Km. 60, CALLE 12 N° 985, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.



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

Indicación/es autorizada/s: Esta indicada para el tratamiento de infecciones debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis, erisipela).
4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.

Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.

5. Claritromicina esta indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm³

6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también esta indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

Concentración/es: 250 mg de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, POVIDONA 18.3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 20 mg, ALMIDON

MH



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

PREGELATINIZADO 20 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 70.5 mg,
OPADRY II WHITE (85F28751) 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD;
TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicada para el tratamiento de infecciones
debidas a gérmenes susceptibles. Tales infecciones incluyen:

1. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
2. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis, sinusitis)
3. Infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo, foliculitis, celulitis,

MH



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

erisipela).

4. Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*.

Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.

5. Claritromicina esta indicada para la prevención de infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, en pacientes infectados con HIV y con un recuento de linfocitos CD4 menores o iguales a 100/mm³

6. Claritromicina en la presencia de supresión ácida también esta indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

7. Tratamiento de infecciones odontológicas.

Concentración/es: 500 mg de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 500 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 6.4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 16 mg, POVIDONA 36.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 141.1 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

PH



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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 8, 12 Y 16 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD;
TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA RECONSTITUIR.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Niños: Esta indicada 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 medica aguda.
4. Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impetigo, 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

MH



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

kansasii.

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). Es generalmente efectiva en la erradicación de *S. Pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* o *S. Pneumoniae*.
Exacerbación bacteriana de la bronquitis crónica, debido a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *S. Pneumoniae*.

Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. Pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. Pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

La Claritromicina en la presencia de la supresión ácida también esta indicada para la erradicación de *H. Pylori*, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

Concentración/es: 125 mg / 5 ml de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 125 mg / 5 ml.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 12.5 mg / 5 ml, ACIDO CITRICO 18 mg / 5 ml, TALCO 20.5 mg / 5 ml, DIOXIDO DE TITANIO 15 mg / 5 ml, SORBATO DE

MA



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

POTASIO 20 mg / 5 ml, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 15.45 mg / 5 ml, GOMA XANTANA 21 mg / 5 ml, AZUCAR C.S.P. 3500 mg / 5 ml, POLIETILENGLICOL 1500 3.08 mg / 5 ml, ESENCIA DE FRUTILLA EN POLVO 6 mg / 5 ml, CARBOMER 75.4 mg / 5 ml, COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO C 6 mg / 5 ml, SUCRALOSA 13 mg / 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: LA SUSPENSION RECONSTITUIDA CON AGUA SE CONSERVA DURANTE 14 DIAS A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO PARA RECONSTITUIR.

Nombre Comercial: CLARITROMICINA SIDUS.

Clasificación ATC: J01FA.

Indicación/es autorizada/s: Niños: Esta indicada para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones:

CH



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

1. Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis estreptocócica)
2. Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo bronquitis, neumonía)
3. Otitis medica aguda.
4. Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impetigo, 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 kansasii*.

Adultos: Faringitis/amigdalitis debidas a *S. Pyogenes* (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocócicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). Es generalmente efectiva en la erradicación de *S. Pyogenes* de la nasofaringe; sin embargo no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).

Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* o *S. Pneumoniae*.
Exacerbación bacteriana de la bronquitis crónica, debido a *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *S. Pneumoniae*.

Neumonía debida a *M. pneumoniae* o *S. Pneumoniae*.

Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a *S. aureus* o *S. Pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

MH



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

La Claritromicina en la presencia de la supresión ácida también esta indicada para la erradicación de H. Pylori, lo que provoca una disminución de la recurrencia de la ulcera duodenal.

Concentración/es: 250 mg / 5 ml de CLARITROMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLARITROMICINA 250 mg / 5 ml.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 12.5 mg / 5 ml, ACIDO CITRICO 18 mg / 5 ml, TALCO 41 mg / 5 ml, DIOXIDO DE TITANIO 15 mg / 5 ml, SORBATO DE POTASIO 20 mg / 5 ml, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 18.9 mg / 5 ml, GOMA XANTANA 21 mg / 5 ml, AZUCAR C.S.P. 3500 mg / 5 ml, POLIETILENGLICOL 1500 6.16 mg / 5 ml, ESENCIA DE FRUTILLA EN POLVO 6 mg / 5 ml, CARBOMER 150.8 mg / 5 ml, COPOLIMERO DEL ACIDO METACRILICO TIPO C 12 mg / 5 ml, SUCRALOSA 13 mg / 5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO POLVO PARA PREPARAR 60, 70 Y 90 ml.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: LA SUSPENSION RECONSTITUIDA CON AGUA SE CONSERVA DURANTE 14 DIAS A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C. NO

MH



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


CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a SIDUS S.A. el Certificado N° **57270** en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **09 OCT 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6 2 2 3


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.