República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-9163-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Septiembre de 2018

Referencia: EX–2018-36228152-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX–2018-36228152-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ISET UD / CLARITROMICINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, CLARITROMICINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 48.441.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ISET UD / CLARITROMICINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, CLARITROMICINA 500 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: (Rótulo primario): IF-2018-41354318-APN-DERM#ANMAT – (Rótulo secundario): IF-2018-41353829-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el

documento IF-2018-41354637-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.441, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX–2018-36228152-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.11 12:54:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.11 12:54:51 -03'00'

ORIGINAL

000123

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

ISET UD
CLARITROMICINA, 500 mg

Comprimidos de liberación modificada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:
Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-36568278-APN-DNPM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-41354318-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Agosto de 2018

Referencia: EX-2018-36228152 - Rótulo primario - Certificado N°48441

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:30:48 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:30:49 -03'00'

ORIGINAL

000126

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ISET UD

CLARITROMICINA, 500 mg

Comprimidos de liberación modificada

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Argentina**

Contenido: 8 comprimidos de liberación modificada

Fórmula

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Claritromicina 500 mg. Excipientes: Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa K4, Povidona K 30, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearato de magnesio, Bióxido de titanio, Propilenglicol, Sacarina sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Polietilenglicol 6000, Amarillo ocaso laca alumínica.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 48.441

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 4, 5, 10, 500 y 1000 comprimidos de liberación modificada, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-[illegible]-APN-DNPM#ANMAT

DR. [illegible] DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-41353829-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Agosto de 2018

Referencia: EX-2018-36228152 - Rótulo secundario - Certificado N°48441

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:29:43 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:29:44 -03'00'

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ISET UD

CLARITROMICINA, 500 mg

000042

Comprimidos de liberación modificada

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Claritromicina 500,00 mg. Excipientes: Lactosa 122,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K4 104,00 mg, Povidona K-30 40,60 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,00 mg, Talco 21,10 mg, Estearato de magnesio 12,00 mg, Bióxido de titanio 5,50 mg, Propilenglicol 0,90 mg, Sacarina sódica 0,25 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 4,50 mg, Polietilenglicol 6000 1,90 mg, Amarillo ocaso laca alumínica 1,25 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico para uso sistémico, macrólido

Código ATC: J01FA09

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET-Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedad científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir claritromicina para las siguientes indicaciones.

Claritromicina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, causadas por microorganismos sensibles a la claritromicina en pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos beta-lactámicos o cuando los antibióticos beta-lactámicos pudieran ser inapropiados por otras razones.

Infecciones del tracto respiratorio superior:

- Faringitis/tonsilitis debidas a Streptococcus pyogenes.
- Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada) debido a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis y Streptococcus pneumoniae

Infecciones del tracto respiratorio inferior:

- Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica (diagnosticada adecuadamente) debidas a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis o Streptococcus pneumoniae.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-[illegible]

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

- Neumonía adquirida en la comunidad de gravedad leve a moderada debida a Myocoplasma pneumoniae o Streptococcus pneumoniae.
- Infecciones cutáneas e infecciones del tejido blando de gravedad leve a moderada (ejemplo: impétigo, erisipela, eritrasma) debidas a Staphylococcus aureus o streptococcus pyogenes. Los abscesos requieren drenaje quirúrgico.
- En combinación con un adecuado tratamiento antibacteriano y un tratamiento apropiado para la úlcera gástrica en la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlceras asociadas a Helicobacter pylori. Esta indicación está restringida a adultos solamente.
- Infecciones microbacterianas localizadas o diseminadas producidas por M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Claritromicina es un derivado semisintético de eritromicina A. Claritromicina ejerce su acción antibacteriana interfiriendo en la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal. Es altamente potente contra una amplia variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-pósitivos y gram-negativos. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) de claritromicina son generalmente dos veces más bajas que las CMIs de eritromicina.

El metabolito 14-hidroxiclaritromicina tiene también actividad antimicrobiana. La actividad de este metabolito es igual o dos veces menor que la sustancia madre, excepto para H. influenzae donde el metabolito 14-hidroxiclaritromicina es dos veces más activo que la sustancia madre.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Claritromicina es ampliamente distribuida en los tejidos y fluidos corporales. Debido a la alta penetración tisular, las concentraciones intracelulares son más altas que las concentraciones séricas.

Los principales parámetros farmacodinámicos para predecir la actividad de los macrólidos no se han establecido de manera concluyente. El tiempo por encima de la CMI (T/CMI) es el mejor factor determinante para la eficacia de la claritromicina. Debido a que las concentraciones de claritromicina en los tejidos del pulmón y líquido de los tejidos epiteliales llegan a superar las concentraciones máximas plasmáticas, el uso de los parámetros basados en las concentraciones plasmáticas es insuficiente para predecir con exactitud la respuesta para las infecciones respiratorias.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SASTRIELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

000044

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia frente a los antibióticos macrólidos incluyen la mutación de la diana específica del antibiótico o están basados en la mutación y/o la bomba de expulsión del antibiótico. El desarrollo de la resistencia puede ser mediado via cromosomas o plásmidos, ser inducido o existir adicionalmente. La resistencia bacteriana a los macrólidos genera enzimas que conducen a la metilación de la adenina residual en el ARN ribosómico y consecuentemente a la inhibición de la unión del antibiótico al ribosoma. Los organismos resistentes a macrólidos tienen generalmente resistencia cruzada a lincosamidas y Estreptogramina B basada en metilación del lugar de unión ribosomal. Claritromicina también se encuentra entre los inductores potentes de esta enzima. Además, los macrólidos tienen una acción bacteriostática inhibiendo la preptidil transferasa de los ribosomas.

Existe una resistencia cruzada completa entre claritromicina, eritromicina y azitromicina. Staphylococcus resistente a meticilina y Streptococcus penumoniae resistente a penicilina son también resistentes a los macrólidos como claritromicina.

Puntos de corte

Los siguientes puntos de corte para claritromicina, separando organismos sensibles de organismos resistentes, han sido establecidos por el Comité Europeo para las pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) 2010-04-27

Puntos de interrupción relacionados con la especia para claritromicina [B,C]		
Patógenos	Sensible (≤) (mg/L)	Resistentes (>) (mg/L)
Enterobacteriaceae	-	-
Pseudomonas spp.	-	-
Acinetobacter spp	-	-
Staphylococcus spp.	1	2
Enterococcus spp.	-	-
Streptococcus grupos A,B,C Y G	0.25	0.5
Steptococcus pneumonia D	0.25	0.5
Otros streptococci	IE	IE
Haemophilus influenzae	1	32
Moraxella catarrhalis	0.25	0.5
Neisseria gonorrhoeae	-	-
Nisseria Meningitidis	-	-
Anaerobios Gram-positivo (excepto Clostridium difficile)	-	-
Anaerobios Gram-negativo	-	-
Puntos de corte no relacionados con especies A	IE	IE

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-36568260-APN-DERMANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

A. Los puntos de corte relacionados con la especie han sido determinados principalmente sobre la base de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Solo se utilizan para especies no mencionadas en la tabla o en notas a pie de página. Sin embargo, los datos farmacodinámicos para el cálculo de puntos de corte de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas no relacionados con especies, no son robustos, por tanto, IE.

B. Se puede utilizar eritromicina para establecer la sensibilidad de las bacterias citadas para otros macrólidos (azitromicina, claritromicina y roxitromicina).

C. Claritromicina es usada para la erradicación de H. pylori (CMI = 0,25 mg/L para las especies aisladas salvajes).

D. La correlación entre la CMIs de macrólidos en H. influenzae y el resultado clínico es débil. Por lo tanto, se establecieron los puntos de corte de los macrólidos y los antibióticos relacionados para clasificar el tipo salvaje H. influenzae como intermediario.

IE – Insuficiente evidencia de que la especie en cuestión es un buen objetivo para la terapia con el fármaco.

Claritromicina se utiliza para la erradicación de H. Pylori; se ha establecido la concentración mínima inhibitoria (CMI) = 0,25 µg/ml como el punto de corte sensible por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es deseable conocer información local sobre resistencias, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento de expertos cando la prevalencia local de resistencias es tal que la utilidad del fármaco es cuestionable en algunos tipos de infecciones.

Especies normalmente sensibles
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos
Corynebacterium diphteriae

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

000046

Streptococcus Grupo F
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos
Bordetella pertussis
Legionalla spp.
Moraxella catarrhalis
Pasteurella mutocida
Microorganismos anaeróbicos
Clostridum spp. Diferente de C.difficile
Otros microorganismos
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Clamydophila psitacci
Mycoplasma pneumoniae
Mycobacterium spp.
Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema
Microorganismos aeróbicos Gram-positivos
Enterococcus spp.+
Straphylococcus aureus (meticilín -sensible y meticilín-resistente +)
Straphylococcus epidermidis +
Streptococcus Grupo A, B, C, G*
Streptococcus viridans
*Streptococcus pneumoniae *+*
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos
Haemophilus infuenzae
Helicobacter pylori
Microorganismos anaeróbicos
Bacteroides spp.
Peptococcus/ Peptostreptococcus spp.
Microorganismos resistentes inherentemente
Microorganismos aeróbicos Gram-negativos
Acinetobacter
Enterobacteriacea
Pseudomonas aeruginosa
Microorganismos aneróbicos
Fusobacterium spp.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Otros microorganismos
Mycobacterium tuberculosis

000047

= 10 % de resistencia en al menos un país de la Unión Europea.

*Ha sido demostrada la relación de especies contra eficacia en estudios clínicos (sensibilidad).

+ Indica las especies para las que se ha visto una alta resistencia (por ejemplo, mayor de 50%) en una o más áreas/países/regiones de la UE.

$ Se establecieron los puntos de corte de los macrólidos y antibióticos relacionados para clasificar el tipo salvaje H. influenzae como intermediario.

Otra información

La sensibilidad y resistencia de Streptococcus pneumoniae y Streptococcus spp a claritromicina puede predecirse a partir de pruebas con eritromicina. La mayor experiencia clínica disponible de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados indica que claritromicina 500 mg dos veces al día en combinación con otro antibiótico, por ejemplo, amoxilina o metronidazol, y por ejemplo, con omeprazol (administrado en niveles aprobados) durante 7 días logra alcanzar >80% de tasa de erradicación de H. pylori en pacientes con úlceras gastroduodenal. Como se esperaba, tasas de erradicación significativamente menores fueron observadas en pacientes con una línea de base de resistencia a metronidazol de cepas de H. Pylori aisladas. Por lo tanto, se deben considerar tanto la información local sobre la prevalencia de la resistencia como las pautas terapéuticas locales en la elección de un régimen de combinación apropiado para la terapia de erradicación de H. pylori. Por otra parte, en los pacientes con infección persistente, el desarrollo potencias de resistencia secundaria (en pacientes con cepas primarias sensibles) a un agente antimicrobiano se debe tener en cuenta para un nuevo esquema de tratamiento.

La misma es una lista orientativa. La resistencia y la susceptibilidad de los gérmenes implicados varía continuamente.

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET-Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedad científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir claritromicina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Claritromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, primeramente, en el yeyuno, pero sufre un extenso metabolismo de primer paso después de la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-[illegible]-APN-DERMA-ANMAT

administración oral. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de claritromicina 250 mg es aproximadamente del 50%. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción, pero no afectan a la biodisponibilidad. Por lo tanto, los comprimidos de claritromicina pueden ser administrados independientemente de las comidas. Debido a su estructura química (6-0 Metileritromicina), claritromicina es bastante resistente a la degradación por el ácido del estómago. Se observaron unos niveles plasmáticos máximos de claritromicina de 1-2 µg/ml en adultos después de la administración oral de 250 mg dos veces al día. Después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día el nivel plasmático máximo fue de 2,8 µg/ml.

Después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día, el metabolito 14-hidroxiclaritromicina microbiológicamente activo alcanza niveles plasmáticos máximos de 0,6 µg/ml. El estado estacionario se alcanza después de 2 días de tratamiento.

Distribución

Claritromicina penetra bien en los diferentes compartimientos con un volumen de distribución estimado de 200-400 l. Claritromicina proporciona concentraciones en algunos tejidos que son varias veces mayor que los niveles circulantes del medicamento. Se han encontrado niveles incrementados en amigdalas y tejido pulmonar. Claritromicina penetra en la mucosa gástrica.

Claritromicina se une aproximadamente un 80% a las proteínas plasmáticas a niveles terapéuticos.

Biotransformación y eliminación

La claritromicina se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado con el sistema citocromo P450. El metabolismo implica principalmente N-Desalquilación, oxidación e hidroxilación estereoespecifica en la posición C14.

La farmacocinética de la claritromicina no es lineal debido a la saturación del metabolismo hepático en altas dosis. La semivida de eliminación aumentó de 2-4 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día a 5 horas después de la administración de 500 mg de claritromicina dos veces al día. La vida media del metabolito 14-hidroxi activo oscila entre 5 a 6 horas después de la administración de 250 mg de claritromicina dos veces al día.

Después de la administración oral de claritromicina radioactiva se encontró 70-80% de la radiactividad en las heces. Aproximadamente el 20-30% de claritromicina se recoge

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

como sustancia activa sin cambios en la orina. Esta proporción aumenta cuando se aumenta la dosis. La insuficiencia renal aumenta los niveles de claritromicina en plasma si la dosis no disminuye.

000049

El aclaramiento plasmático total se ha estimado en aproximadamente 700 ml/min, con una depuración renal de aproximadamente 170 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: cuando existe una función renal reducida se incrementan los niveles plasmáticos de claritromicina y del metabolismo activo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual en adultos y adolescentes iguales o mayores a 12 años es de 1 comprimido de liberación modificada de 500 mg por día junto con las comidas. En infecciones más severas la dosis puede aumentarse a 2 comprimidos por día.

Erradicación de Helicobacter pylori en úlcera péptica

Para la terapia de combinación de la infección por H. pylori, las recomendaciones comunes para la erradicación del H. pylori tienen que ser consideradas.

Pacientes de edad avanzada

Como los adultos

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe tener precaución cuando se administra claritromicina a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

Duración del tratamiento

La duración de la terapia con claritromicina depende de la condición clínica del paciente, del tipo y de la gravedad de la infección. En cada caso, la duración de la terapia debe ser determinada por el médico.

- La duración habitual del tratamiento es de 6 a 14 días.
- El tratamiento debe continuarse al menos durante dos días después que los síntomas hayan disminuido.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-26568269-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

- En las infecciones estreptocócicas β-hemolíticas, la duración de la terapia debe ser de al menos 10 días para prevenir complicaciones como fiebre reumática y glomerulonefritis.

000050

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). Los comprimidos de liberación modificada no deben ser partidos ni masticados.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro antibiótico macrólido o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante de Claritromicina y las siguientes sustancias activas está contraindicada:

- Ergotamina, dihidroergotamina.
- Astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina
- Colchicina
- Ticagrelor o ranolazina
- Inhibidores de la HMG-CoA reductada (estatinas), que son metabolizados extensamente por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina).

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con historia de prolongación del intervalo QT o arritmia cardíaca ventricular, incluyendo torsade de pointe.

Claritromicina no debe administrarse a pacientes con hipopotasemia (riesgo de prolongación del tiempo QT).

Claritromicina no debe utilizarse en pacientes que sufren de insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

ISET UD no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se deberá tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET-Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de agentes antibacterianos al momento de prescribir claritromicina.

La selección de claritromicina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de usar un agente antibacteriano macrólido basándose en un

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. [illegible] MARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-[illegible]

diagnóstico adecuado para determinar la etiología bacteriana de la infección en las indicaciones aprobadas y la prevalencia de resistencia a claritromicina y otros macrólidos. En áreas con una alta incidencia de resistencia a la eritromicina A, es especialmente importante tener en cuenta la evolución del patrón de sensibilidad a la claritromicina y tasas de resistencia a Sreptococcus pneumoniae para claritromicina en algunos países europeos. Esto debe tenerse en cuenta al tratar infecciones causadas por Steptococcus pneumoniae. En la faringitis bacteriana, el uso de claritromicina sólo se recomienda en los casos en los que no sea posible la terapia de primera línea con betalactámicos.

No se debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo, en particular durante los primeros tres meses de embarazo.

Claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar este antibiótico a pacientes con deterioro de la función hepática. Han sido notificados algunos casos de insuficiencia hepática fulminante. Algunos pacientes pueden haber tenido la enfermedad hepática preexistente o pueden haber estado tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento y contacten con su médico si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito, o sensibilidad en el abdomen.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida del paciente. Se han notificado también casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en gravedad desde diarrea moderada hasta colitis que puede poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y esto puede conducir al crecimiento excesivo de C. difficile. La diarrea asociada a C. difficile debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa historia médica, ya que se han notificado casos de diarrea asociada a C. difficile después de más de dos meses tras la administración de agentes antibacterianos. Por lo tanto, en estos casos se debe

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-41364694-APN-DNPM#ANMAT

considerar la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Se deben realizar controles microbiológicos y un adecuado inicio de tratamiento. Se deben evitar los medicamentos que inhiben el peristaltismo. 020052

Se ha descrito exacerbación de los síntomas de miastenia gravis en pacientes que recibieron tratamiento con claritromicina.

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

Se recomienda precaución con respecto a la administración concomitante de claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. La monitorización de la función vestibular y auditiva debe realizarse durante y después del tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (<50 lpm), o cuando se coadministra con otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. Claritromicina no debe utilizarse en pacientes con prolongación QT congénita o adquirida documentada o con antecedentes de arritmia ventricular.

Neumonía

Debido a la resistencia emergente de Streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos cuando se prescribe claritromicina para tratar la neumonía adquirida en la comunidad. Para neumonía adquirida en hospitales, se debe utilizar claritromicina en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos de leves a moderadas

La mayoría de veces estas infecciones están causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, los cuales, ambos, pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos. En los casos en los que no se puedan utilizar antibióticos betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, como clindamicina, pueden ser los medicamentos de primera elección. Actualmente, sólo se considera el tratamiento con macrólidos en

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

algunas infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por infecciones de la piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum (eitrasma), el acné vulgar, erisipela y en situaciones donde no se puede utilizar el tratamiento con penicilina. 000053

Reacciones de hipersenbilidad aguda grave

En el caso de anafilaxia, Síndrome de Steven-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe ser interrumpido inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento adecuado urgentemente.

Medicamentos que inducen la enzima citocromo CYP3A4

Claritromicina debe administrarse con precaución cuando se administra concomitantemente con medicamentos que inducen la enzima del citocromo CYP3A4.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Está contraindicado el uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina y estatinas. Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

En situaciones en las que el uso concomitante de claritromicina y estatinas no se pueda evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja de estatina. Se puede considerar el uso de estatinas que no sean dependientes del metabolismo por CYP3A (por ejemplo, fluvastatina).

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina e hipoglucemiantes orales (tales como sulfonilureas) y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Anticoagulantes orales

Existe riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el tiempo de protombina cuando se administra concomitantemente claritromicina con Warfarina. Se deben monitorizar el INR y el tiempo de protrombina frecuentemente mientras los pacientes estén tomando claritromicina y anticoagulantes orales concomitantemente.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-[illegible]

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Debe elegirse el uso de cualquier tratamiento antimicrobiano, como claritromicina, para tratar la infección por H. pylon en función de las resistencias a los medicamentos.
Al igual que con otros antibióticos, el uso a largo plazo puede provocar una colonización con un aumento del número de bacterias no sensibles y hongos. Si se produce sobreinfección, se debe establecer una terapia apropiada. Se debe prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, como lincomicina y clindamicina.

000054

Embarazo

Los datos sobre el uso de claritromicina durante el primer trimestre de más de 200 embarazos no muestran evidencia clara de efectos teratógenos ni de efectos adversos sobre la salud del recién nacido. Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas en el primer trimestre indican un posible aumento del riesgo de abortos. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos pertinentes.
Los datos de estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.
El riesgo para los seres humanos es desconocido. Claritromicina solo debe utilizarse durante el embarazo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios/riesgos.

Lactancia

Claritromicina y su metabolito activo se excretan en la leche materna. Por lo tanto, la diarrea y la infección por hongos de las membranas mucosas podria ocurrir en el lactante, por lo que la lactancia podría tener que ser interrumpida. Se debe considerar la posibilidad de sensibilización. El beneficio del tratamiento de la madre debe ser sopesado contra el riesgo potencial para el bebé

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de la claritromicina sobre la fertilidad en humanos. En ratas, los limitados datos disponibles no indican ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No existen datos respecto al efecto de claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar maquinas. La posible aparición de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que puede ocurrir con el medicamento, se debe tener en cuenta antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-41568260-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-41568260-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Interacciones medicamentosas

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina

Se han notificado niveles elevados de cisaprida en pacientes que estaban tomando claritrocina y cisaprida concomitantemente. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmia cardiacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han visto efectos similares en pacientes que estaban tomando claritromicina y pimozida concomitantemente, Se han notificado casos en los que los macrólidos han alterado el metabolismo de terfenadina provocando un incremento en los niveles de terfenadina que ha sido ocasionalmente asociado con arritmias cardíacas como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. En un estudio clínico con 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de claritromicina y terfenadina resultó en un incremento de dos a tres veces en los niveles séricos del metabolito ácido de terfenadina y en una prolongación del intervalo QT que no condujo a ningún efecto clínicamente detectable. Se han visto efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes postcomercialización indican que la administración concomitante de claritromicina con ergotamina ha estado asociada con la toxicidad aguda del cornezuelo de centeno, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de claritromicina y estos medicamentos está contraindicada.

Colchicina

Dado que colchicina es un sustrato tanto para CYP3A, como para el transportador de eflujos, la P-glicoproteina (Pgp), se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Si se administra junto con claritromicina, puede aumentar la exposición a colchicina, lo que aumenta sus efectos adversos con resultados potencialmente mortales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática que también utilizan un inhibidor de la glucoproteína-P o un inhibidor fuerte de la CYP3A-

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado debido a que estas estatinas son completamente metabolizadas por CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina incrementa sus concentraciones en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-46368660-APN-DERMAN#MAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

rabdomiólisis. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes que estaban tomando claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no puede evitarse, la terapia con lovastatina o simvastatina se debe suspender durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescribe claritromicina con estatinas. En situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda prescribir la dosis más baja existente de estatina. Se puede considerar el uso de una estatina cuyo metabolismo no sea dependiente de CYP3A (por ejemplo, fluvastatina). Estos pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre claritromicina

Los medicamentos inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, la hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de claritromicina. Esto puede resultar en niveles subterapéuticos de claritromicina conduciendo a una reducción de la eficacia terapéutica. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor de CYP3A4, el cual podría incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por claritromicina (ver la información relevante del medicamento inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina, y una disminución en los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento del riesgo de uveítis.

Se conoce o se cree que los siguientes medicamentos afectan a las concentraciones de claritromicina en sangre; se requiere un ajuste de la dosis de claritromicina o la consideración de un tratamiento alternativo.

<u>Efavirenz, nevirapina, ridampicina, rifabutina y rifapentina</u>

Los inductores potentes del sistema metabolico P450 como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina pueden acelerar el metabolismo de claritromicina y por lo tanto disminuir los niveles plasmáticos de claritromicina, mientras que aumentan los de 14-hidroxiclaritromicina, un metabolito que es también microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de claritromicina y 14 hidroxiclaritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado podría verse afectado durante la administración concomitante de claritromicina y los inductores enzimáticos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Etravirina

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina. Sin embargo, las concetraciones de metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, se incrementaron. Debido a que 14-hidroxiclaritromicina ha reducido la actividad frente a Mycobacterium avium complex (MAX), la actividad general frente a este patógeno puede ser alterada. Por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina para el tratamiento de MAC.

000057

Fluconazol

La administración concomitante de 200 mg diarios de fluconazol y 500 mg de claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjo un aumento en el valor medio de la concentración mínima de claritromicina en estado estacionario (Cmin) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado estacionario del metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina no se vieron significativamente afectadas por la administración concomitante de fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de claritromicina con Warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumentos en la actividad anticoagulante oral en pacientes que reciben agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución de los macrólidos al aumento del INR (radio normalizado internacional). Se recomienda que el INR se monitorice con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de macrólidos con un agente anticoagulante oral.

Ritonavir

Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de ritonavir 200 mg cada 8 horas y clintromicina 500 mg cada 12 horas resultó en una marcada inhibición de metabolismo de claritromicina. La Cmax de claritromicina aumentó en un 31%, la Cmin aumentó un 182% u el AUC aumentó en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. Se observó una inhibición esencialmente completa de la formación de 14-hidroxiclatromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica para claritromicina, no bebe ser necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes con función renal normal. Sim embargo, para los pacientes con insuficiencia renal, deben considerarse los sientes ajustes de dosis para los pacientes con aclaramiento de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-36568360-APN-DGRMAN#MAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

creatinina de 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50%. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. La dosis de claritromicina mayores que 1g/día no debe ser administrada concomitantemente con ritonavir.

Se deben considerar ajustes de dosis similares en pacientes con función renal disminuida cuando se utilice ritonavir como potenciados farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir y saquilavir.

Efectos de claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en CYP3A4

La administración concomitante de claritromicina, conocida por inhibir CYP3A4, y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3, puede ser asociada con un aumento en la concentración de estos medicamentos que podría conducir a un incremento o prolongación tanto de los efectos terapéuticos como los efectos adversos concomitantes del medicamento.

Se debe administrar claritromicina con precaución en pacientes que estén recibiendo un tratamiento con otros medicamentos conocidos por ser sustratos de la enzima de CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (por ejemplo, carbamazepina) y/o el sustrato es completamente metabolizado por esta enzima.

Se deben tener en cuenta ajustes de la dosis, y cuando sea posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A en los pacientes que estén tomando concomitantemente claritromicina.

Se conoce o se cree que los siguientes fármacos o clases de fármacos son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, dispiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (por ejemplo, Warfarina), antipsicóticos atípicos (por ejemplo quetiapina), pomozida, quinidina, rifabutina, sildenafilo, simvastatina, sirolimus, tactrolimus, terfenadina, triazolam y vimblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Los medicamentos que interactúan por mecanismos similares a través de otras isoenzimas dentro del sistema del citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Medicamentos hipoglucemiantes orales/insulina

El uso concomitante de claritromicina y agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina puede resultar en hipoglucemia significativa. Con ciertos medicamentos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-46568360-APN-DNPM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por claritromicina y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda la monitorización de la glucosa.

000059

Antiarrítmicos

Se han referido informes postcomercialización de casos de torsade de pointes que han sucedido con el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Se deben realizar electrocardiogramas para monitorizar la prolongación del intervalo QT durante la administración concomitante de claritromicina con estos medicamentos. Los niveles séricos de quinidina y disopiramida deben ser monitorizados durante el tratamiento con claritromicina.

Omeprazol

Se administraron 500 mg de claritromicina cada 8 horas en combinación con 40 mg de omperazol al día a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado estacionario aumentaron (Cmax, AUC 0-24 y t ½ aumentaron un 30%, 89% y 34 % respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24h fue de 5,2 cuando omperazol se administró solo y 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo

Cuando uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoencima CYP3A, y esta isoenzima puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración concomitante de claritromicina con sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Debe considerarse la reducción de las dosis de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Los resultados de los ensayos clínicos indicaron que hubo un modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) aumento de los niveles circulantes de teofilina o carbamazepina, cuando cualquiera de estos fármacos se administró concomitantemente con claritromicina. Puede ser necesario considerar la reducción de dosis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (cyp2d6). Sin embargo, en su subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es a través de la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de población, la inhibición de la isoenzima CYP3A produce concentraciones séricas de tolterodina significativamente mayores. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de inhibidores de CYP3A, tales como claritromicina en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado junto con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el AUC de midazolam aumentó 2,7 veces después de la administración intravenosa de midazolam y 7 veces después de la administración oral. Debe evitarse la administración concomitante de midazolam oral y claritromicina. Si se administra concomitantemente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para prevenir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otros benzodiacepinas que son metabolizadas por CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, Lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes de interacciones medicamentosas postcomercialización y efectos en el Sistema Nervioso Central (por ejemplo, somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones de medicamentos

Digoxina

Se cree que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administra junto con claritromicina y digoxina, la inhibición de Pgp por claritromicina puede llevar a aumentar la exposición a digoxina. En el seguimiento postcomercialización se ha referido también que había concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que recibían digoxina y claritromicina concomitantemente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales. Las concentraciones séricas de digoxina deben ser

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-41354697-APN-DERM#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

cuidadosamente monitorizadas mientras los pacientes estén recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente.

Zidovudina

El tratamiento simultáneo orla con claritromicina y zidovudina, usado para pacientes adultos infectos por VIH, puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina en el estado estacionario. Debido a que claritromicina parece inferir con la absorción oral de zidovudina, para evitar esta interacción en gran medida se recomienda espaciar la administración de las dosis de claritromicina y zidovudina para permitir un intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectos con VIH que estén tomando claritromicina en suspensión con zidovudina o dideoziinosina. Esta interacción es poco probable cuando claritromicina es administrada por infusión intravenosa.

Fenitoína y valproato

Se han notificado casos espontáneos o publicados de las interacciones con los inhibidores del CYP3A, incluyendo claritromicina con fármacos que no se conoce que sean metabolizados por CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomienda realizar controles de los niveles séricos para estos medicamentos cuando se administran de forma concomitante con claritromicina. Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir

Tanto atazanavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interaccion medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) con atazanavir (400 mg una vez al día) produjo un aumento de 2 veces en la exposición a claritromicina y un 70% de disminución en la exposición a 14-hidroxiclaritromicina, con un 28% de aumento en el AUC de atazanavir. Debido a la gran ventana terapéutica de claritromicina, no debería ser necesaria una reducción de las dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) la dosis de claritromicina debe disminuirse un 50%. En pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la dosis de claritromicina debe disminuirse un 75% empleando una formulación de claritromicina apropiada. Las dosis de claritromicina superiores a 1.000 mg/día no deben ser administradas de forma concomitante con inhibidores de proteasa.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Bloqueadores de los canales de calcio

Se aconseja tener precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, dilitazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina, así como la de los bloqueadores de los canales de calcio pueden aumentar debido a esta interacción. Se han visto casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que estaban tomando claritromicina y verapamilo concomitantemente.

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de CYP3A, y producen una interacción medicamentosa bidireccional. Claritromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de itraconazol mientras que itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de claritromicina. Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser estrechamente monitorizados para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto saquinavir como claritromicina son sustratos e inhibidores de CYP3A y existe la evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de claritromicina (500 mg dos veces al día) y saquinavir (cápsulas de gelatina blanda, 1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos produjo valores de AUC y Cmax en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y Cmax de claritromicina fueron aproximadamente de 40% mayores que los observados con claritromicina sola. No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción medicamentosa con las cápsulas de gelatina blanda pueden no ser representativas de los efectos observados empleando las cápsulas de gelatina dura de saquinavir. Las observaciones obtenidas en los estudios de interacción realizados con saquinavir solo pueden no ser representativas de los efectos observados con la terapia de saquinavir/ritonavir. Cuando saquinavir se administra de forma conjunta con ritonavir, deben tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-46564860-APN-DCRMAN#MAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Verapamilo

Se han observado hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que toman concomitantemente claritromicina y verapamilo. Se ha demostrado que la claritromicina no interactúa con los anticonceptivos orales.

0063

REACCIONES ADVERSAS

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con la terapia de claritromicina tanto para adultos como para la población pediátrica son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteraciones del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos.

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

b) Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla es una recopilación de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercializacion para claritromicina comprimidos de liberación inmediata, gránulos para suspensión oral, polvo para solución inyectable, comprimidos de liberación prolongada y comprimidos de liberación modificada.

Las reacciones adversas que se consideran posibles para claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencia de acuerdo a lo siguiente:

Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 <1/10), poco frecuentes detectadas a partir de la experiencia postcomercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando la gravedad pudo ser evaluada.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/1,000 to <1/10	Poco frecuentes ≥1/1,000 to 1/100	Frecuencia no conocida * (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis [1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas, eritrasma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitemia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastorno del sistema inmunológico [5]			Reacción anafiláctoide[1], hipersensibilidad.	Reacción anafiláctica
Trastornos del			Anorexia, disminución	Hipoglucemia[6]

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-46368360-APN-DCAMANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

metabolismo y de la nutrición			del apetito.	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo, gritar	Psicosis, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento, disquinesia, mareo, somnolencia, temblor	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, Miastenia gravis.
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, alteración de la audición, acúfenos	Perdida de la audición
Trastornos cardiacos			Paro cardiaco[1], fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma[8], exrtrasistoteles[1], palpitaciones.	Torsade de pointes[8], taquicardia ventricular [8]
Trastornos vasculares		Vasodilatación		Hemorragia[9]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma[1], epistaxis[2], embolismo pulmonar[1],	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea10, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis1, enfermedad de reflujo gastroesofágico2, gastritis, proctalgia2, estomatitis, glositis, distensión abdominal4, estreñimiento, sequedad de boca, eructación, flatulencias	Pancreatitis aguda, colaboración de la lengua, coloración de los dientes.
Trastornos hepatobiliares		Cambios en las pruebas de la función hepática	Colestasis[4], hepatitis[4], aumento de alanina amino-trasnferasa, aumento aspartato aminotrasnferasa, aumento de gamma-glutamiltransferasa[4]	Insuficiencia hepática[1], ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, hiperhidrosis	Dermatitis vesicular1, prurito, urticaria, erupción maculopapuloso.	Sindrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica5, erupción cutánea con eosinofilia y sintomas sistémicos (DRESS), acné, purpura Henoch-Schonleins
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética1, mialgia	Rabdomiólisis2,12, miopatía
Trastornos renales y urinarios			Aumento de creatinina en sangre 1, aumento de urea en sangre1	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.	Flebitis en el lugar de inyección1	Dolor en el lugar de inyeccion[1], inflamación en el lugar de inyeccion[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico4, escalofrios[4], fatiga[4]	
Exploraciones complementarias			Cociente albúmina/globulina anormal1, incremento de fosfatasa alcalina	Aumento de INR9, prolongación del tiempo de protombinas, color

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-26568269-APN-DNPM#ANMAT

			en sangre4. incremento de lactasa deshidrogenasa4	anormal de la orina.

1 Reacción adversa notificada solo para la formulación de polvo para solución inyectable

2 Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación prolongada

3 Reacción adversa notificada solo para la formulación de gránulos para suspensión oral.

4 Reacción adversa notificada solo para la formulación de comprimidos de liberación inmediata.

Coloración en los dientes generalmente es reversible mediante asistencia de higiene dental.

c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Flebitis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción del vaso e inflamación en el lugar de inyección, son específicas de la formulación de claritromicina intravenosa.

En raras ocasiones, se han descrito casos de insuficiencia hepática con resultado faltal y generalmente se ha asociado con enfermedades subyacentes graves y/o medicaciones concomitantes.

Se debe prestar especial atención a la diarrea ya que se han registrado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede variar en la gravedad de la diarrea: de leve a colitis mortal.

En caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, como la anafilaxia, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con claritromicina debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse urgentemente un tratamiento adecuado.

Como con otros macrólidos, la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsade de pointes se han producido raramente con claritromicina.

Se han registrado casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina. La gravedad de la colitis pseudomembranosa podría variar de leve a poner en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea después de la administración de agentes antibacterianos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-26568369-APN-DERM#ANMAT
ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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

Se han notificado informes postcomercialización de intoxicación por colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada y/o pacientes con insuficiencia renal, algunos de ellos con desenlace fatal.

Ha habido informes raros de hipoglucemia, algunos de los cuales han ocurrido en pacientes con hipoglucemiantes orales concomitantes o insulina.

Se han notificado tras la comercialización interacciones de medicamentos y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se recomienda monitorizar al paciente para el aumento de los efectos farmacológicos en el Sistema Nervioso Central.

Existe un riesgo de hemorragia grave y elevaciones significativas en el INR y el tiempo de protrombina cuando la claritromicina se coadministra con Warfarina. El INR y los tiempos de protrombina deben ser monitorizados con frecuencia mientras los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales concurrentemente.

Se han notificado casos raros de aparición de comprimidos de liberación prolongada de claritromicina en las heces, muchos de los cuales ocurrieron en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcional con tiempos acortados del tránsito gastrointestinal. En varios informes, los residuos de comprimidos han aparecido en casos de diarrea. Se recomienda que los pacientes que experimenten la aparición de residuos de comprimidos en las heces y no experimenten ninguna mejora en su enfermedad cambien a una formulación diferente de claritromicina (por ejemplo, suspensión) o cambiar a otro antibiótico.

Poblaciones especiales: reacciones adversas en pacientes inmunodeprimidos.

d) Poblaciones pediátricas

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

e) Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos tratados con las dosis superiores de claritromicina durante largos períodos de tiempo para las infecciones por microbacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas posiblemente

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-36568260-APN-DERMAN#MAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

asociadas con claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad VIH o las enfermedades relacionadas.

En pacientes adultos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia por los pacientes tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina fueron: náuseas, vómitos, alteración del sabor, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, cefalea, estreñimiento, trastorno de la audición, aumento de transaminasa glutámico-oxalacético (SGOT) y transaminasa glutámico-pirúvica (SGPT).

Otras reacciones adversas poco frecuentes fueron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron comparables para los pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero fueron generalmente alrededor de 3 a 4 veces más frecuentes para aquellos pacientes que recibieron dosis diarias totales de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunodeprimidos las evaluaciones de los parámetros de laboratorio se realizaron analizando aquellos valores que caían fuera del nivel gravemente anormal (es decir, el límite extremo alto o bajo) para el ensayo especificado. Con este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina diariamente tuvieron niveles de SGOT y SGPT anormalmente elevados y niveles de leucocitos y plaquetas anormalmente bajos. Un porcentaje menor de pacientes también presentó niveles de urea en sangre elevados. Incidencias ligeramente mayores de valores anormales fueron notificados para pacientes que recibían una dosis de 4.000 mg diarios en todos los parámetros excepto los niveles de leucocitos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de intoxicación

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de claritromicina puede producir síntomas gastrointestinales. Un paciente que tenía síntomas de trastorno bipolar ingirió 8 g de claritromicina y mostró estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipopotasemia e hipoxemia.

Tratamiento de la intoxicación

No existe un antídoto específico para la sobredosis de claritromicina. Los niveles séricos de claritromicina no pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deben ser tratadas con lavado gástrico y medidas de apoyo.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-26568260-APN-DNPM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

ORIGINAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: 000068

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 4, 5, 8, 10, 500 y 1000 comprimidos de liberación modificada, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTER IO DE SALUD

Certificado N° 48.441

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

IF-2018-26168260-APN-DERMA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-41354637-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Agosto de 2018

Referencia: EX-2018-36228152 - Prospectos - Certificado Nº48441.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:31:37 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.24 14:31:39 -03'00'