



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68394326-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68394326-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLARITROM / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLARITROMICINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.608.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma TRB PHARMA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CLARITROM / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLARITROMICINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-80289906-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-80289787-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.608, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-68394326-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.27 16:44:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 16:44:27 -0300'

Información para el paciente

CLARITROM CLARITROMICINA 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Claritrom y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Claritrom
3. Cómo tomar Claritrom
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Claritrom
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Claritrom y para qué se utiliza

Claritrom es un antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos y actúa eliminando bacterias.

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe o el catarro.

Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.

No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.

Claritrom se utiliza para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles en adultos y adolescentes de 12 a 18 años:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis (inflamación de la faringe que provoca dolor de garganta), amigdalitis (inflamación de las amígdalas) y sinusitis (inflamación de los senos paranasales que están alrededor de la frente, las mejillas y los ojos).
2. Infecciones del aparato respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda (inflamación de los bronquios), reagudización de bronquitis crónica (empeoramiento de la inflamación de los pulmones de forma prolongada o repetitiva) y neumonías bacterianas (inflamación de los pulmones causada por bacterias). (ver sección advertencias y precauciones).
3. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis (infección de uno o más folículos de los pelos), celulitis (inflamación aguda de la piel) y erisipela (tipo de infección de la piel). (ver sección advertencias y precauciones).
4. Úlcera gástrica y duodenal.
5. Y en la prevención y tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Claritrom

No tome Claritrom

- Si es alérgico a la claritromicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- Si es alérgico a otros antibióticos del grupo de los macrólidos (grupo al que pertenece la claritromicina).
- Si está tomando otros medicamentos tales como cisaprida (para problemas gastrointestinales), pimozida (para trastornos psiquiátricos), terfenadina o astemizol (para la alergia). Si toma esos medicamentos junto con claritromicina podría tener problemas cardíacos que pueden llegar a ser graves (ver "Toma de Claritrom con otros medicamentos").

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA#ANMAT

Página 21 de 44

- Si está tomando ticagrelor (para impedir la formación de trombos en sus venas y utilizado en infartos y otros problemas de corazón) o ranolazina (para la angina de pecho).
- Si está tomando ergotamina o dihidroergotamina (para la migraña), ya que pueden provocar toxicidad; ver Uso con otros medicamentos.
- Si está tomando midazolam oral
- Si tiene antecedentes de los problemas cardiacos siguientes: prolongación del intervalo QT, arritmias cardiacas ventriculares o “torsades de pointes”; ver Advertencias y precauciones y Toma de Claritrom con otros medicamentos
- Si está utilizando lovastatina o simvastatina (para controlar su nivel de colesterol) ya que puede producirse aumento del riesgo de miopatía (enfermedades que afectan a sus músculos) incluyendo rhabdomiolisis (alteración de sus músculos que puede afectar su riñón); ver Advertencias y precauciones.
- Si tiene niveles bajos de potasio (alteraciones del electrocardiograma) o magnesio (hipomagnesemia).
- Si padece una alteración grave del funcionamiento de su hígado junto con fallo en el funcionamiento de su riñón.
- Si está tomando colchicina.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Claritrom:

- Si está usted embarazada, especialmente en el primer trimestre; ver *Embarazo y lactancia*.
- Si usted padece alguna enfermedad del riñón que le provoca una alteración grave en el funcionamiento del mismo; ver *No tome Claritrom*
- Si tiene alguna enfermedad del hígado y si padece insuficiencia en su riñón de moderada a grave.
- Se han referido trastornos en el hígado, como aumento de enzimas hepáticas y hepatitis, con o sin ictericia, con el empleo de claritromicina. Estos trastornos pueden ser graves y generalmente se solucionan al suspender el tratamiento. Se han detectado casos de fallos en el funcionamiento del hígado que resultaron mortales; ver *Posibles efectos adversos*. Algunos de estos pacientes podían tener una enfermedad en su hígado o estar utilizando medicamentos dañinos para su hígado. Interrumpa inmediatamente el tratamiento si pierde el apetito, tiene la piel o los ojos amarillos, su orina es oscura, nota picor en la piel o tensión en su abdomen.
- Si presentara diarrea porque el tratamiento con claritromicina, como para la mayoría de los antibióticos, puede causar colitis pseudomembranosa (inflamación del intestino grueso que causa diarrea y dolor abdominal) por el microorganismo *Clostridium difficile* y el médico debe descartar este diagnóstico. La diarrea asociada a esta bacteria puede aparecer incluso después de 2 meses tras la utilización de este medicamento.
- Si está tomando colchicina (medicamento que se utiliza para la gota) porque puede producirse toxicidad, especialmente si usted es paciente de edad avanzada y padece insuficiencia en su riñón, ya que se han referido muertes en algunos casos; ver *Toma Claritrom con otros medicamentos*. Debe reducirse la dosis de colchicina en todos los pacientes que toman colchicina y claritromicina conjuntamente. La administración conjunta de claritromicina y colchicina está contraindicada.
- Si estuviera tomando triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam (para la ansiedad); ver *Toma de Claritrom con otros medicamentos*.
- Si padece enfermedad en las arterias del corazón, insuficiencia grave en el funcionamiento de su corazón, niveles bajos de magnesio en sangre, bradicardia (<50 latidos por minuto) o si estuviera tomando medicamentos relacionados con una prolongación del intervalo QT; ver *Toma de Claritrom con otros medicamentos*. La claritromicina no debe administrarse en pacientes que tengan una prolongación del intervalo QT desde el nacimiento o la hayan adquirido, o tengan antecedentes de arritmia ventricular (alteración del ritmo del corazón producida en los ventrículos de éste);
- Si padece neumonía ya que debido a la aparición de resistencias de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se utilice claritromicina en la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.
- En infecciones de piel y tejidos blandos es necesario efectuar previamente pruebas de sensibilidad a claritromicina. Cuando no se puedan administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo por alergias), el medicamento de primera elección puede ser la clindamicina. Actualmente, los macrólidos únicamente se utilizan en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por *Corynebacterium minutissimum*, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.
- En el caso de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, como anafilaxia (alergia generalizada grave), síndrome de Stevens-Johnson (lesiones diseminadas que afectan a la piel en zonas genitales, bucales y en el tronco) y necrólisis epidérmica tóxica (erosiones en mucosas y lesiones dolorosas con necrosis y desprendimiento de la piel), la terapia con

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA#ANMAT

Página 22 de 44

trb pharma s.a.
ROMANENGI
APODERADA

claritromicina deberá interrumpirse inmediatamente y deberá iniciarse un tratamiento adecuado con urgencia.

- La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores del metabolismo de la claritromicina; ver *Toma de Claritrom con otros medicamentos*.
- Si estuviera tomando lovastatina o simvastatina para disminuir su nivel de colesterol, porque su uso está contraindicado; ver No tome Claritrom. La claritromicina puede aumentar el riesgo de miopatía (enfermedades que afectan a sus músculos) incluyendo rhabdomiolisis (un trastorno que afectaría sus músculos y que puede afectar su riñón) al aumentar las concentraciones de las estatinas (medicamentos utilizados para controlar las grasas en la sangre). Si no puede evitarse el tratamiento con claritromicina, debe suspenderse la terapia con lovastatina o simvastatina durante el tratamiento. En las situaciones donde el uso de claritromicina junto con estatinas no pueda evitarse, se recomienda precribir la menor dosis registrada de estatina. Ver *Toma de Claritrom con otros medicamentos*.
- Si estuviera tomando medicamentos para disminuir su nivel de glucosa en sangre o insulina ya que puede disminuir excesivamente su nivel de glucosa si lo toma junto con claritromicina. Se recomienda vigilar los niveles de glucosa.
- Si estuviera tomando anticoagulantes orales porque se puede producir una hemorragia grave si toma claritromicina junto con warfarina y se recomienda que le controlen el tiempo de protrombina y la Relación Normalizada Internacional (cálculos relacionados con la coagulación de su sangre) ya que pueden estar elevados.
- El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la infección por *Helicobacter pylori* (que puede causar úlcera gástrica y duodenal) puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.
- Si ha tomado otros antibióticos del grupo de los macrólidos o los antibióticos lincomicina o clindamicina y la infección no se ha resuelto como consecuencia de estar producida por un germen resistente. Existe la posibilidad de que la claritromicina no sea eficaz y la infección no se cure porque el germen causante de su infección también sea resistente a claritromicina.
- Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede causar un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles al medicamento y producirse una sobreinfección.

Toma de Claritrom con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- Los medicamentos citados a continuación no deben tomarse junto con claritromicina: astemizol y terfenadina (para la alergia), cisaprida (para problemas gastrointestinales) y pimozida (para trastornos psiquiátricos), ya que dichos medicamentos si se administran junto con claritromicina pueden aumentar el riesgo de problemas cardíacos graves.
- Tampoco puede utilizar ergotamina o dihidroergotamina ya que si los toma junto con claritromicina puede padecer un ergotismo (toxicidad aguda producida por medicamentos derivados del cornezuelo de centeno) caracterizada por vasoespasmo (contracción de las paredes de las arterias que hace difícil el paso de la sangre por ellas) e isquemia (falta de oxígeno) de las extremidades y otros tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.
- El uso concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicado
- Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas ya que algunas están contraindicadas (ver *Advertencias y precauciones*). En situaciones en que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de fluvastatina. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía
- Hay medicamentos que pueden inducir el metabolismo de la claritromicina [por ejemplo: rifampicina (antibiótico), fenitoína y carbamazepina (empleados en la epilepsia), fenobarbital (para tratar las convulsiones), hierba de San Juan (para tratar la depresión) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles inferiores a los necesarios para que la claritromicina sea eficaz. Además, la claritromicina también puede influir en su metabolismo. La administración concomitante de rifabutina (para tratar infecciones provocadas por micobacterias) y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles en sangre de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis (inflamación de la lámina del ojo entre la retina y la esclerótica).

Se conoce o se sospecha que los medicamentos siguientes afectan a las concentraciones de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

- Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina (los dos primeros para tratar el SIDA y los tres siguientes, un antibiótico, un antimicobacteriano y un medicamento para tratar la tuberculosis, respectivamente).
- Etravirina (para tratar el SIDA)
Se recomienda un tratamiento alternativo a la claritromicina para tratar el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA.
- Fluconazol (para tratar infecciones producidas por hongos)
No es necesario un ajuste de la dosis de claritromicina.
- Ritonavir (para tratar el SIDA)
No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, hay que hacer ajustes en las dosis.

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

- Se conoce o se sospecha que los medicamentos o clases de medicamentos siguientes son metabolizados de forma semejante a la claritromicina: alprazolam (para la ansiedad), astemizol (para la alergia), carbamazepina (para la epilepsia), cilostazol (antiagregante), cisaprida (para problemas gastrointestinales), ciclosporina (agente inmunosupresor que reduce la capacidad de defensa ante elementos extraños y se utiliza por ejemplo en trasplante de órganos), disopiramida (para trastornos del corazón), alcaloides del cornezuelo de centeno (para migrañas), lovastatina (para reducir el colesterol), metilprednisolona (corticoide que se emplea como antiinflamatorio, en alergia, asma, etc), midazolam (para la ansiedad), omeprazol (protector de la mucosa gástrica), anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, evita que se formen coágulos en la sangre. Ver *Advertencias y precauciones*), pimozida (para trastornos psiquiátricos), quinidina (para trastornos del corazón), rifabutina (antibiótico), sildenafil (para tratar la impotencia), simvastatina (para controlar el colesterol), sirolimus (agente inmunosupresor), tacrolimus (agente inmunosupresor), terfenadina (para la alergia), triazolam (para la ansiedad) y vinblastina (para tratar el cáncer). Otros medicamentos son fenitoína (para la epilepsia), teofilina (para el asma) y valproato (para la epilepsia).
- Antiarrítmicos (para suprimir o prevenir las arritmias del corazón)
Ha habido informes de post-comercialización de “torsades de pointes” (un tipo de taquicardia ventricular), por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Debe vigilarse la glucosa en sangre si se toma disopiramida.
- Hipoglucemiantes/insulina (medicamentos para disminuir la glucosa)
Con hipoglucemiantes (como nateglinida y repaglinida) y claritromicina puede bajar demasiado el nivel de glucosa. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.
- Omeprazol (protector del estómago para trastornos digestivos como úlcera y reflujo gastroesofágico)
Las concentraciones en sangre de omeprazol aumentaron con la administración concomitante de claritromicina.
- Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo (para tratar la impotencia)
Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.
- Teofilina, carbamazepina (para el asma y la epilepsia, respectivamente)
Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis.
- Tolterodina (para aliviar las dificultades urinarias)
Puede ser necesaria una reducción en la dosis de tolterodina en presencia de claritromicina.
- Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam) (para tratar la ansiedad, angustia e insomnio)

La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina está contraindicado. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas. Se han referido efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam.

Otras interacciones farmacológicas

- Colchicina (para la gota)
Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas puede producirse un aumento de la exposición a la colchicina. Los pacientes deben ser monitorizados por si presentan síntomas

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA#ANMAT

Página 24 de 44

trb pharma s.a.
ROMANENGI
APODERADA

clínicos de toxicidad de colchicina. La dosis de colchicina debe reducirse cuando se administra conjuntamente con claritromicina en pacientes con la función renal y hepática normales. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado (ver *Advertencias y precauciones*).

- Digoxina (para el corazón)

Cuando se administran juntas claritromicina y digoxina puede aumentar la exposición a digoxina. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos relacionados con la toxicidad de digoxina, incluyendo arritmias potencialmente mortales.

- Zidovudina (para tratar el SIDA)

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos con SIDA con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones de zidovudina. Esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos medicamentos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación.

- Fenitoína y valproato (medicamentos para la epilepsia) Se ha informado de aumentos en los niveles en sangre.

Otras interacciones medicamentosas:

- Atazanavir (para tratar el SIDA)

No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con la función renal normal. En pacientes con la función renal alterada debe ajustarse la dosis.

- Bloqueadores de los canales de calcio

Se recomienda precaución en la administración concomitante de claritromicina y los bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo, amlodipino, diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Se ha observado hipotensión, bradiarritmias (alteración del ritmo del corazón en la que a series muy lentas de contracciones cardíacas, suceden series algo más rápidas, pero de un ritmo siempre lento) y acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el cuerpo que se manifiesta por una respiración profunda y rápida, vómitos y dolor abdominal) en pacientes que toman claritromicina y verapamilo de forma concomitante.

- Itraconazol (para las infecciones causadas por hongos)

Los pacientes que reciban itraconazol y claritromicina de forma simultánea deben ser vigilados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

- Saquinavir (para tratar el SIDA)

No se requiere ajuste de la dosis cuando los dos medicamentos se administran juntos por un tiempo limitado a las dosis y formulaciones estudiadas.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Toma de Claritrom con alimentos, bebidas y alcohol

Los comprimidos de claritromicina pueden tomarse antes, durante o después de las comidas, ya que la presencia de alimentos en el tubo digestivo no modifica la actividad del medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo. Por tanto, no se aconseja su uso durante el embarazo sin antes sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Lactancia

No ha sido establecida la seguridad de claritromicina durante la lactancia. Claritromicina se excreta en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No existen datos sobre el efecto de claritromicina sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria. Antes de que los pacientes conduzcan o utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que puede aparecer con la medicación mareo, vértigo, confusión y desorientación

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA#ANMAT
trb pharma s.a.

Página 25 de 44

JULIETA ROMANENGI
APODERADA

3. Cómo tomar Claritrom

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

Claritrom se administra por vía oral.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Pacientes con infecciones del tracto respiratorio, piel y tejidos blandos

La dosis usual es de 250 mg 2 veces al día durante 7 días aunque en infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, excluyendo la neumonía adquirida en la comunidad y la sinusitis que requieren de 6 a 14 días de terapia.

Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlceras duodenales (adultos):

En pacientes con úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori* los tratamientos recomendados son:

Terapia triple: un comprimido de claritromicina 500 mg comprimidos dos veces al día, con 30 mg de lansoprazol, 2 veces al día y 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día durante 10 días. O un comprimido de claritromicina 500 mg comprimidos con 1.000 mg de amoxicilina y 20 mg de omeprazol, administrados todos ellos dos veces al día, durante 7 a 10 días.

Pacientes de edad avanzada

Como los adultos.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias:

La dosis media recomendada para la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias es de un comprimido de claritromicina 500 mg comprimidos, cada 12 horas. La duración del tratamiento debe ser establecida por el médico.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días. Dado que el comprimido no se puede dosificar a la mitad, la dosis diaria no puede ser menor de 500 mg/día, por lo que claritromicina unidía 500 mg comprimidos no debe ser administrado en este grupo de pacientes

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.

Recuerde tomar su medicamento. Tome los comprimidos a la misma hora todos los días. Su médico le indicará la duración de su tratamiento.

Uso en niños y adolescentes

Las presentaciones adecuadas para los niños, desde los 6 meses, y adolescentes menores de 12 años son: claritromicina 25 mg/ml granulado para suspensión oral y claritromicina 50 mg/ml granulado para suspensión oral.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de claritromicina es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Claritrom del que debe

Si ha tomado más claritromicina del que debe, cabe esperar la aparición de trastornos digestivos y consulte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico puesto que deberán tratar de eliminar rápidamente la claritromicina que todavía no ha absorbido su organismo. No sirve la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Claritrom

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome el comprimido tan pronto como sea posible y continúe tomándolo cada día a esa misma hora.

Si interrumpe el tratamiento con Claritrom

No suspenda el tratamiento antes, ya que aunque usted ya se encuentre mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA-ANMAT


JULIETA ROMANENGI
APODERADA

Página 26 de 44

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se clasifican en muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas frecuentes y más frecuentes relacionadas con el tratamiento con claritromicina, tanto en adultos como en niños, son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas suelen ser de intensidad leve y coinciden con el perfil de seguridad conocido de los antibióticos macrólidos (ver debajo).

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

Resumen de efectos adversos

Los efectos adversos se describen en orden de gravedad decreciente dentro de un mismo sistema corporal:

- Se ha observado muy frecuentemente (con la formulación para inyección intravenosa): flebitis (inflamación de la vena) en el lugar de la inyección.
- Con todos los medicamentos que contienen claritromicina se han observado con frecuencia los siguientes:
 - Sistema digestivo: diarrea, vómitos, trastorno gástrico que dificulta la digestión (dispepsia), náuseas, dolor abdominal.
 - Sistema nervioso: alteración del sabor, dolor de cabeza, alteración del gusto.
 - Piel: erupciones leves de la piel, producción excesiva de sudor.
 - Trastornos psiquiátricos: insomnio.
 - Trastornos vasculares: dilatación de los vasos sanguíneos del organismo (vasodilatación).
 - Trastornos del hígado: pruebas de la función hepática anormales.
 - Trastornos en el lugar de administración: dolor e inflamación en el lugar de la inyección (sólo con la formulación para inyección intravenosa).
- Con menor frecuencia se han observado los siguientes:
 - Infecciones: celulitis (sólo con la formulación para inyección intravenosa), candidiasis (infección por un tipo de hongo), gastroenteritis (sólo con comprimidos de liberación prolongada), infección (sólo con el granulado para suspensión oral), infección vaginal.
 - Alteraciones en la sangre: disminución de glóbulos blancos, disminución de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos, sólo con los comprimidos de liberación inmediata), aumento de plaquetas y, en menor medida, de glóbulos rojos y blancos en sangre (sólo con el granulado para suspensión oral), aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos, sólo con los comprimidos de liberación inmediata).
 - Sistema inmunitario: reacción anafilactoide (reacción alérgica generalizada, sólo con la formulación para inyección intravenosa), hipersensibilidad (reacción alérgica exagerada a agentes externos).
 - Trastornos de la alimentación: anorexia, disminución del apetito.
 - Trastornos psiquiátricos: ansiedad y nerviosismo (este último sólo con el granulado para suspensión oral).
 - Sistema nervioso: pérdida de consciencia y dificultad para moverse (los dos efectos, sólo con la formulación para inyección intravenosa), mareo, somnolencia, temblores.
 - Oído y equilibrio: vértigo, problemas auditivos, zumbido de oídos.
 - Trastornos en el corazón: paro cardíaco y alteración del ritmo cardíaco (fibrilación auricular) (los dos efectos, sólo con la formulación para inyección intravenosa), prolongación del intervalo QT (indicador del electrocardiograma de que se pueden producir arritmias ventriculares), extrasístoles (adelanto de un latido respecto a la frecuencia cardíaca normal, sólo con la formulación para inyección intravenosa), palpitaciones (alteraciones en los latidos del corazón).
 - Trastornos respiratorios: asma (dificultad para respirar, opresión torácica y tos nocturna o a primera hora de la mañana, sólo con la formulación para inyección intravenosa), hemorragias nasales (sólo con los comprimidos de liberación prolongada), embolia pulmonar

(taponamiento de la arteria pulmonar que ocasiona dolor torácico en un solo lado, tos y dificultad para respirar, sólo con la formulación para inyección intravenosa).

- Trastornos gastrointestinales: inflamación del esófago (sólo con la formulación para inyección intravenosa), enfermedad del reflujo gastroesofágico (daño en el esófago que provoca sensación de quemazón, tos crónica, falta de aire y dificultad para tragar, sólo con los comprimidos de liberación prolongada), inflamación de la mucosa del estómago (gastritis), dolor en el ano y en el recto (sólo con los comprimidos de liberación prolongada), inflamación de la mucosa bucal, inflamación de la lengua, distensión abdominal (sólo con los comprimidos de liberación inmediata), estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia.
 - Trastornos en el hígado: disminución o supresión del flujo biliar hacia el intestino e inflamación del hígado (hepatitis) (los dos efectos, sólo con los comprimidos de liberación inmediata), incremento de la alanina aminotransferasa (enzima del hígado), de la aspartato aminotransferasa (otro enzima del hígado) y de la gamma-glutamilttransferasa (otro enzima del hígado, sólo con los comprimidos de liberación inmediata).
 - Piel: dermatitis ampollosa (erupciones ampollosas, sólo con la formulación para inyección intravenosa), picor, urticaria (lesiones cutáneas edematosas, rojas y de mucho picor), erupción máculo-papular (lesión cutánea con una pápula o verruga sobre una mancha, sólo con el granulado para suspensión oral).
 - Trastornos musculares: espasmos musculares (sólo con el granulado para suspensión oral), rigidez musculoesquelética (sólo con la formulación para inyección intravenosa), dolores musculares (sólo con los comprimidos de liberación prolongada).
 - Trastornos en riñón: aumento de creatinina sérica y de urea sérica, (los dos efectos, que indican un peor funcionamiento del riñón, sólo con la formulación para inyección intravenosa).
 - Trastornos generales: malestar (sólo con los comprimidos de liberación inmediata), dolor torácico, escalofríos y fatiga (estos tres últimos, sólo con los comprimidos de liberación inmediata).
 - Análisis de laboratorio: proporción albúmina-globulina anormal (sólo con la formulación para inyección intravenosa), aumento de fosfatasa alcalina sérica y aumento de lactato deshidrogenasa en sangre (estos dos últimos, sólo con los comprimidos de liberación inmediata).
- Con frecuencia no conocida se han observado los siguientes:
 - Infecciones: colitis pseudomembranosa (diarrea que puede llegar a ser grave), erisipelas (enrojecimiento de la piel de extensión variable que puede causar dolor, picor y fiebre).
 - Alteraciones en la sangre: disminución en el número de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos), disminución de plaquetas.
 - Sistema inmunitario: reacción anafiláctica (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón bajo la piel).
 - Trastornos psiquiátricos: trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensoñaciones (percepciones atenuadas de los estímulos exteriores).
 - Sistema nervioso: convulsiones, disminución o pérdida del sentido del gusto, alteración del sentido del olfato, pérdida o disminución del sentido del olfato, sensación de hormigueo, adormecimiento o acorchamiento en manos, pies, brazos o piernas.
 - Oído: sordera.
 - Trastornos en el corazón: *torsades de pointes* (un tipo de taquicardia ventricular), taquicardia ventricular (aceleración de los latidos del corazón con más de 100 latidos/minuto con al menos 3 latidos irregulares consecutivos).
 - Trastornos vasculares: hemorragia.
 - Trastornos digestivos: pancreatitis aguda (inflamación aguda del páncreas), decoloración de la lengua, decoloración de los dientes.
 - Trastornos en el hígado: fallo en la función del hígado, ictericia hepatocelular (coloración amarilla de la piel y ojos).
 - Piel: síndrome de Stevens-Johnson (lesiones diseminadas que afectan a la piel en zonas genitales, bucales y en el tronco), necrólisis epidérmica tóxica (erosiones en mucosas y lesiones dolorosas con necrosis y desprendimiento de la piel), erupción en la piel con eosinofilia (cantidad muy elevada de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) y con síntomas generalizados, acné).
 - Trastornos musculares: rabdomiolisis (descomposición de los músculos que puede provocar daño en el riñón), miopatía (enfermedad muscular de múltiples causas).
 - Trastorno en el riñón: fallo en el funcionamiento del riñón, nefritis intersticial (inflamación de los túbulos renales).
 - Análisis de laboratorio: aumento de la razón normalizada internacional (cálculo para detectar la coagulación de la sangre), prolongación del tiempo de protrombina (indica un déficit en la coagulación de la sangre) y color anormal de la orina.

Efectos adversos específicos

Flebitis en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la punción venosa e inflamación en el lugar de la inyección son específicos de la formulación intravenosa de claritromicina.

Tras la comercialización del medicamento, se han recibido informes de efectos en el sistema nervioso central (p. ej. somnolencia y confusión) con el uso simultáneo de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente.

En algunos de los informes de rhabdmiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol (ver No tome Claritrom y ver *Advertencias y precauciones*).

Ha habido raramente informes de que los comprimidos de claritromicina de liberación prolongada aparecen en las heces, muchos de estos casos han ocurrido en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos [incluyendo ileostomía o colostomía (cirugía para expulsar los desechos del intestino de forma artificial desde el íleo o el colon)] o funcionales (trastornos causados por un defecto del organismo) con el tiempo de tránsito gastrointestinal acortado. En varios informes, los residuos de comprimidos han aparecido en el contexto de una diarrea. Se recomienda que los pacientes que presenten residuos de comprimidos en las heces y que no experimenten ninguna mejoría, cambien a otra formulación de claritromicina (p.ej. suspensión) o a otro antibiótico.

Población pediátrica:

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

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA y en otros pacientes con el sistema inmunitario dañado, tratados con las dosis más altas de claritromicina durante largos periodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de claritromicina de los efectos provocados por la enfermedad o por otras enfermedades que pueda padecer el paciente junto con el SIDA.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en las transaminasas (que puede indicar afectación del hígado, páncreas, corazón o músculos). Con menor frecuencia aparecieron dificultad respiratoria, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes con el sistema inmunitario dañado alrededor del 2% al 3% que recibieron diariamente 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de transaminasas, así como anormalmente bajos en los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles en sangre de nitrógeno ureico (que puede indicar una disminución de la función renal). En pacientes que recibieron diariamente 4.000 mg se observaron incidencias ligeramente superiores de valores anormales en todos los parámetros, a excepción del recuento de glóbulos blancos.

Póngase en contacto con un médico cuanto antes si experimenta una reacción cutánea grave: una erupción roja y escamosa con bultos bajo la piel y ampollas (pustulosis exantemática). La frecuencia de este efecto adverso se considera como no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“ Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

[HTTP://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

5. Conservación de Claritrom

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

trb pharma s.a.

Firm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGO
PODERADA

Página 29 de 44

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar el producto, en su envase original, al abrigo de la luz y en lugar seco , entre 15 y 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Claritromicina 500 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, povidona K30, polietilenglicol 6000, celulosa microcristalina pH 200, estearato de magnesio, methocel E15, methocel E5, dióxido de titanio

Presentación

Envase conteniendo 16 comprimidos recubiertos.

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

**Elaborado en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires,
Argentina.**

Directora Técnica: Telma Fiandrino-Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.608

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-68610983-ARN-DGA-ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
RESPONSABLE



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68394326 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 08:25:39 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 08:25:41 -03'00'

Proyecto de prospecto

CLARITROM CLARITROMICINA 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula:

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Claritromicina 500 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, povidona K30, polietilenglicol 6000, celulosa microcristalina pH 200, estearato de magnesio, methocel E15, methocel E5, dióxido de titanio

Acción Terapéutica

Antibiótico macrólido semisintético. Código ATC: J01FA09

Indicaciones

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los **perfiles** de sensibilidad **local** y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano ante de prescribir Claritrom (Claritromicina).

El análisis de sensibilidad mas pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

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

Claritromicina está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles :

Adultos y adolescentes de 12 a 18 años:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior, tales como faringitis, amigdalitis y sinusitis (adecuadamente diagnosticada).
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y de las neumonías bacterianas.
3. Infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como foliculitis, celulitis y erisipela.
4. Infecciones producidas por micobacterias localizadas o diseminadas debidas a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*. Infecciones localizadas debidas a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* o *Mycobacterium kansasii*.
5. Úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

6. Claritromicina también está indicada en la prevención de las infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium complex (MAC)* en pacientes infectados por VIH de alto riesgo (linfocitos CD4 menor o igual a 50/mm³). Los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor o igual a 100/mm³.

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

Niños: Otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*.

Faringitis / amigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*.

Sinusitis maxilar aguda, debida a *H. influenzae*, *M. catarrhalis* o *S. pneumoniae*. Infección no complicadas de la piel y sus estructuras cutáneas debido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).

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

Características Farmacológicas

La Claritromicina ejerce su acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis proteica bacteriana a través de su enlace a las subunidades ribosómicas 50s de las bacterias sensibles. Tanto in vitro como en infecciones clínicas la claritromicina ha demostrado actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos:

Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Nota: La mayor parte de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina y a la oxacilina muestran resistencia cruzada a la claritromicina.

Aerobios gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Otros aerobios: *Mycoplasma pneumoniae*.

Micobacterias: Complejo *Mycobacterium Avium (CMA)* que comprende: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

La producción de beta-lactamasas no afecta la actividad de la claritromicina.

En estudios in vitro la claritromicina exhibe actividad contra la mayoría de las cepas de los microorganismos enumerados a continuación, pero se desconoce la implicancia clínica. Sin embargo, la seguridad y eficacia de claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios grampositivos: *Streptococcus* (Grupos C, F, G), *Streptococcus* del grupo Viridans, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*.

Anaerobios grampositivos: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

Anaerobios gramnegativos: *Bacteroides melaninogenicus*.

Aerobios gramnegativos: *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*.

Otros microorganismos aerobios: *Chlamydia trachomatis*.

El principal metabolito hepático de claritromicina, la 14-hidroxiclaritromicina tiene también actividad antibacteriana en el hombre. La actividad sobre la mayoría de los microorganismos es una o dos veces menor que la de la droga madre pero sobre *H. influenzae* es el doble. En estudios in vitro e in vivo se ha demostrado que claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina actúan de forma aditiva o sinérgica frente a *H. influenzae*. 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 se desconoce.

Actividad in vitro contra micobacterias: Datos in vitro e in vivo (animales) demostraron que este antibiótico tiene actividad significativa frente a dos especies de micobacterias: *M. avium* y *M. leprae*.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

JULIETA ROMANENCO
APODERADA

Actividad in vitro de la claritromicina contra Helicobacter pylori: Claritromicina es bactericida para Helicobacter pylori, presente en la mucosa gástrica de la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal o gastritis. La actividad de claritromicina frente a Helicobacter pylori es mayor a pH neutro que a pH ácido.

Farmacocinética:

En el hombre, después de su administración oral, la claritromicina se absorbe rápidamente siendo la biodisponibilidad absoluta del 50 %. Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Se encontró poca o ninguna acumulación imprevista. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. A dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es alrededor del 70 %.

Voluntarios sanos: con dosis de 250 mg dos veces al día, la concentración plasmática máxima a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días, mientras que la vida media de eliminación de la droga madre y del metabolito 14-hidroxiclaritromicina fue de 3 a 4 y de 5 a 6 horas, respectivamente.

Con dosis de 500 mg dos veces al día, los niveles de 14-hidroxiclaritromicina a estado estacionario no aumentaron proporcionalmente con las dosis de claritromicina, y la vida media aparente de ambos tendió a ser más prolongada con las dosis más altas. Este comportamiento farmacocinético no lineal de la claritromicina se hace más pronunciado con dosis altas.

En adultos a los que se les administró dosis únicas orales de 250 mg de claritromicina la excreción urinaria representó el 37,9 % de la dosis más baja y el 46 % de la más alta. Sin embargo, el clearance renal de la claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. La eliminación fecal representó el 40,2 % y el 29,1 % de dichas dosis respectivamente.

La claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales excepto el SNC (solamente 1-2% de los niveles séricos en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con barrera hematoencefálica normal). Las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. Las concentraciones más elevadas se encontraron en pulmón e hígado donde la relación tejido/plasma fue de 10 a 20).

Claritromicina también penetra en la mucosa gástrica. Los niveles de claritromicina en la mucosa gástrica y tejidos gástricos son superiores cuando claritromicina es coadministrado con omeprazol que cuando es administrada sola.

Insuficiencia hepática: no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del estado estacionario y el clearance sistémico de la claritromicina entre individuos normales y pacientes con disfunción hepática. En cambio, las concentraciones de estado estacionario 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 estacionario comparables de la droga madre en ambos grupos de pacientes.

Insuficiencia renal: en pacientes con deterioro de la función renal se modificaron los parámetros farmacocinéticos. La constante de eliminación y la excreción renal disminuyeron. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal.

Ancianos: Los estudios farmacocinéticos realizados en ancianos demostraron que cualquier efecto observado tras la administración de claritromicina, está relacionado con la función renal y no con la edad.

Infecciones por Mycobacterium avium: las concentraciones de estado estacionario de claritromicina y 14-hidroxiclaritromicina después de la administración de dosis usuales de claritromicina a pacientes adultos con infección por HIV fueron similares a aquellas observadas en individuos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar las infecciones micobacterianas, las concentraciones de claritromicina fueron mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en individuos normales.

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

Juliana Romanenghi
APODERADA

Página 4 de 45

Posología:

Adultos y adolescentes de 12 a 18 años

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos y niños de 12 años o mayores es de 250 mg 2 veces al día. En infecciones más graves, la dosis puede incrementarse a 500 mg 2 veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 5 a 14 días, excluyendo la neumonía adquirida en la comunidad y la sinusitis que requieren de 6 a 14 días de terapia. Existen distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles para los diferentes regímenes de dosificación.

Pacientes con infecciones producidas por micobacterias

La dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día.

Claritromicina debe utilizarse conjuntamente con otros agentes antimicobacterianos.

El tratamiento puede prolongarse hasta que se obtenga un beneficio clínico.

Profilaxis para MAC:

La dosis recomendada en adultos es de 500 mg, dos veces al día.

Pacientes con úlcera péptica asociada a Helicobacter pylori

Los tratamientos recomendados para la erradicación de *Helicobacter pylori* son:

Terapia triple:

500 mg de claritromicina dos veces al día, junto con 30 mg de lansoprazol, 2 veces al día, más 1.000 mg de amoxicilina dos veces al día, durante 10 días.

500 mg de claritromicina, 2 veces al día, junto con 20 mg de omeprazol 2 veces al día y 1.000 mg de amoxicilina, 2 veces al día, durante 7 a 10 días.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/minuto la dosis de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día, o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días.

Pacientes con Insuficiencia hepática en pacientes con moderado o severo compromiso hepático, pero con función renal normal, no se requiere ajuste de la dosificación.

Ancianos, con función renal normal: no se requiere ajuste de dosis.

Forma de administración

Vía oral

Contraindicaciones

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

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos: astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina, ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular

Está contraindicada la administración concomitante con ticagrelor o ranolazina.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.

Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina y midazolam oral

La claritromicina no se debe administrar a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares.

La claritromicina no debe ser administrada de manera concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son metabolizadas de forma extensa por la isoforma CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis.

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a.
JULIE APÓDERADA
Página 5 de 45

La claritromicina no debe ser administrada a pacientes que presentan hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).

La claritromicina no debe ser administrada a pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina.

Precauciones y Advertencias

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que le hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.
- El médico no debe prescribir claritromicina a mujeres embarazadas sin antes sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo .

Se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia renal grave .

La claritromicina se excreta principalmente por el hígado. Por tanto, debe tenerse precaución al administrar este antibiótico a pacientes con insuficiencia hepática. También se deberá tener precaución al administrar claritromicina a pacientes que presenten insuficiencia renal de moderada a grave.

Se ha referido disfunción hepática, incluyendo aumento de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestática, con o sin ictericia con el empleo de claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser grave y generalmente es reversible.

La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazante para la vida. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido referida con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo claritromicina, y puede oscilar en gravedad desde una diarrea leve a una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede conducir a un sobrecrecimiento de *C. difficile*. Debe considerarse la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea tras el uso de antibióticos. Es necesaria una detallada historia médica, ya que se ha referido que la DACD tiene lugar pasados 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos. Por tanto, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con claritromicina independientemente de la indicación. Deberán realizarse análisis microbiológicos e iniciar el tratamiento adecuado. Deberán evitarse los medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Se han recibido informes de postcomercialización de toxicidad de la colchicina con el uso concomitante de claritromicina y colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. La administración concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicada.

Se aconseja precaución respecto a la administración concomitante de claritromicina y triazolobenzodiazepinas, como triazolam y midazolam oral o intravenoso .

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado repolarización cardíaca y el intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con macrólidos, incluyendo claritromicina. Por lo tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar a un riesgo mayor de arritmias ventriculares (incluyendo *torsade de pointes*), se debe utilizar claritromicina con precaución en los siguientes pacientes:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas como la hipomagnesiemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 45

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
APODERADA

- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT.
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con astemizol, cisaprida, pimozida y terfenadina .
- La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida y documentada, o con antecedentes de arritmia ventricular.

Neumonía: Debido a la aparición de resistencias de Streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar pruebas de sensibilidad cuando se prescriba claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En el caso de neumonía adquirida en el hospital, la claritromicina deberá administrarse en combinación con antibióticos adicionales apropiados.

Infecciones de piel y tejidos blandos de gravedad leve a moderada: Estas infecciones a menudo están causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes y ambos pueden ser resistentes a macrólidos. Por tanto, es importante realizar pruebas de sensibilidad. En aquellos casos en los que no se pueda administrar antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, por alergias), otros antibióticos, como la clindamicina, pueden ser el fármaco de primera elección. Actualmente, los macrólidos únicamente son considerados para desempeñar un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum, acné común y erisipelas, y en situaciones en las que el tratamiento con penicilina no puede realizarse.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda grave, como anafilaxia, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (p. ej., pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), se debe suspender de inmediato el tratamiento con claritromicina y se debe instaurar urgentemente el tratamiento adecuado.

La claritromicina se deberá usar con precaución cuando sea administrada junto con medicamentos inductores de la enzima citocromo CYP3A4 .

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado. Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con otras estatinas. Se han recibido informes de rhabdomiolisis en pacientes que toman claritromicina de forma concomitante con estatinas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía. En las situaciones donde el uso concomitante de claritromicina con estatinas no pueda evitarse, se recomienda prescribir la menor dosis registrada de la estatina. Puede considerarse el empleo de una estatina no dependiente del metabolismo CYP3A (por ejemplo, fluvastatina) .

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

Anticoagulantes orales: Existe un riesgo de hemorragia grave y aumentos significativos de la Relación Normalizada Internacional (INR) y del tiempo de protrombina cuando la claritromicina es administrada concomitantemente con warfarina. Deberán monitorizarse frecuentemente el INR y el tiempo de protrombina mientras los pacientes estén recibiendo claritromicina y anticoagulantes orales de manera simultánea.

El empleo de cualquier terapia antimicrobiana, como la claritromicina, para tratar la infección por H. pylori puede provocar microorganismos resistentes al medicamento.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado puede provocar una colonización con un aumento en el número de bacterias y hongos no sensibles. Si apareciera sobreinfección, debe instaurarse la terapia apropiada.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia cruzada entre claritromicina y otros macrólidos, así como con lincomicina y clindamicina.

Interacciones medicamentosas:

El uso de los siguientes medicamentos está estrictamente contraindicado debido a la posibilidad de graves efectos por interacciones farmacológicas:

Cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina

trb pharma s.a.
 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma
 IF-2019-7788930-APN-DGA#ANMAT
 JULIETA ROMANENGHI
 APODERADA
 Página 7 de 45

Se ha informado de una elevación de los niveles de cisaprida en pacientes que estaban siendo tratados con claritromicina y cisaprida de manera simultánea. Esto puede provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". Similares efectos se han observado en pacientes tratados simultáneamente con pimozida y claritromicina.

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la terfenadina incrementando sus niveles, lo que ocasionalmente se ha asociado con arritmias cardíacas como una prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes". En un estudio con 14 voluntarios sanos, se vio que la administración concomitante de claritromicina y terfenadina aumentaba en dos o tres veces los niveles séricos de un metabolito ácido de terfenadina y causaba una prolongación del intervalo QT que no tenía ningún efecto clínicamente detectable. Se observaron efectos similares con la administración concomitante de astemizol y otros macrólidos.

Ergotamina/dihidroergotamina

Los informes de postcomercialización indican que la administración concomitante de ergotamina o dihidroergotamina con claritromicina 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.

Midazolam oral

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente con comprimidos de claritromicina (500 mg dos veces al día), el área bajo la curva (AUC) de midazolam aumentó 7 veces después de la administración oral. La administración concomitante de midazolam oral y claritromicina debe evitarse.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas)

El uso concomitante de claritromicina con lovastatina o simvastatina está contraindicado (ver sección 4.3) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el isoenzima CYP3A4 y el tratamiento concomitante con claritromicina aumenta su concentración plasmática, lo que aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis. Se han recibido informes de rhabdomiólisis de pacientes que reciben claritromicina concomitantemente con estas estatinas. Si el tratamiento con claritromicina no se puede evitar, la terapia con lovastatina o simvastatina debe suspenderse durante el tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba claritromicina con estatinas. En situaciones en que el uso concomitante de claritromicina con estatinas no se puede evitar, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no dependa del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros medicamentos sobre la claritromicina:

Los fármacos inductores del isoenzima CYP3A (por ejemplo: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden inducir el metabolismo de la claritromicina. Esto puede producir niveles sub-terapéuticos de claritromicina y conducir a una disminución de su eficacia. Además, podría ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos del inductor del isoenzima CYP3A, que a su vez pueden estar elevados por la inhibición del isoenzima CYP3A por la claritromicina (ver también la información relevante del producto para el inhibidor de CYP3A administrado). La administración concomitante de rifabutina y claritromicina provoca un incremento de los niveles de rifabutina y una disminución de los niveles séricos de claritromicina junto con un aumento en el riesgo de uveítis.

Se conoce o se sospecha que los fármacos siguientes afectan a las concentraciones circulantes de claritromicina; puede requerirse un ajuste de la dosis de claritromicina o considerar tratamientos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina y rifapentina

Los inductores fuertes del sistema metabólico 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.

Etravirina

trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

trb pharma s.a. IF 2019-77788930-APN-DGA#ANMAT
JULIETA ROMANENGGHI
APODERADA
Página 8 de 45

La exposición a claritromicina fue disminuida por etravirina; sin embargo aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida frente al complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad general frente a este patógeno puede estar alterada; por lo tanto deben considerarse alternativas a la claritromicina para el tratamiento del MAC.

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 de equilibrio (C_{min}) y en el área bajo la curva (AUC) del 33% y 18%, respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14 (R)-hidroxiclaritromicina no se vieron significativamente afectadas 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 ocho horas de ritonavir y 500 mg cada doce horas de claritromicina producía una importante inhibición del metabolismo de la claritromicina. La C_{max} de la claritromicina se incrementó en un 31%, la C_{min} en un 182% y el AUC en un 77% con la administración concomitante de ritonavir. La formación de la 14- hidroxiclaritromicina se inhibió completamente. Debido a la amplia ventana terapéutica de la claritromicina no debería ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, deberán ser considerados los siguientes ajustes en las dosis: en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 50%. Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min debe reducirse la dosis de claritromicina en un 75%. Las dosis de claritromicina mayores de 1 g/día no deben ser coadministradas con ritonavir.

En pacientes con una función renal disminuida deberán considerarse ajustes de dosis similares cuando ritonavir sea empleado como un potenciador farmacocinético junto con otros inhibidores de proteasa VIH, incluyendo atazanavir y saquinavir (véase la sección inferior, interacciones medicamentosas bidireccionales).

Efectos de la claritromicina sobre otros medicamentos

Interacciones basadas en la isoenzima CYP3A

La co-administración de claritromicina, conocida como un inhibidor de la isoenzima CYP3A, y un medicamento principalmente metabolizado por la isoenzima CYP3A, puede estar asociada con elevaciones en las concentraciones del fármaco que pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos del medicamento concomitante. La claritromicina debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos de los que se sepa que son sustratos de la enzima CYP3A, especialmente si el sustrato de CYP3A tiene un estrecho margen de seguridad (p.ej. carbamazepina) y/o el sustrato es extensamente metabolizado por esta enzima.

Deberán considerarse ajustes de la dosis, y cuando sea posible, deberán monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de los medicamentos metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A en los pacientes que estén recibiendo claritromicina de forma simultánea.

Se conoce o se sospecha que los fármacos o clases de fármacos siguientes son metabolizados por la misma isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides del cornezuelo de centeno, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, ver sección 4.4), antipsicóticos atípicos (p. ej. quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafil, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina, triazolam y vinblastina. Otros fármacos que interactúan mediante mecanismos similares con otras isoenzimas del sistema citocromo P450 incluyen fenitoína, teofilina y valproato.

Antiarrítmicos

Ha habido informes de post-comercialización de "torsades de pointes" por el uso concomitante de claritromicina y quinidina o disopiramida. Por la prolongación del intervalo QT durante la co-administración de claritromicina con estos fármacos, deben realizarse electrocardiogramas para su monitorización. Deben ser monitorizados también los niveles séricos de quinidina y disopiramida durante la terapia con claritromicina.

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

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
PROFESORA

Página 9 de 45

Hipoglucemiantes orales/insulina

Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como nateglinida y repaglinida, puede estar involucrada la inhibición de la enzima CYP3A por la claritromicina y podrían causar hipoglucemia cuando se utilizan de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.

Omeprazol

Se administró claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con omeprazol (40 mg al día) a adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de omeprazol en el estado de equilibrio aumentaron (C_{max} , AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ aumentaron un 30%, 89% y 34%, respectivamente) con la administración concomitante de claritromicina. El valor medio del pH gástrico 24 h fue de 5,2 cuando el omeprazol se administró solo y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Sildenafil, tadalafilo y vardenafilo

Cada uno de estos inhibidores de fosfodiesterasa es metabolizado, al menos en parte, por la isoenzima CYP3A, la cual puede ser inhibida por la administración concomitante de claritromicina. La administración conjunta de claritromicina con sildenafil, tadalafilo o vardenafilo probablemente resultaría en un aumento de la exposición del inhibidor de fosfodiesterasa. Deberá considerarse la reducción de las dosis de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

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

Tolterodina

La principal ruta del metabolismo de tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subconjunto de la población carente de CYP2D6, la vía identificada de metabolismo es la isoenzima CYP3A. En este subconjunto de la 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, como claritromicina, en la población de metabolizadores pobres de CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (p.ej. alprazolam, midazolam, triazolam)

Cuando midazolam fue administrado conjuntamente 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. Si se administra conjuntamente midazolam intravenoso con claritromicina, el paciente debe ser estrechamente monitorizado para permitir el ajuste de la dosis. La administración de fármacos de midazolam vía oral, podría eludir la eliminación presistémica del fármaco lo que probablemente resultará en una interacción similar a la observada después de la administración de midazolam vía intravenosa. Deben aplicarse también las mismas precauciones a otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la isoenzima CYP3A, incluyendo triazolam y alprazolam. Para las benzodiazepinas que no son dependientes de la isoenzima CYP3A para su eliminación (temazepam, nitrazepam, lorazepam), es improbable una interacción clínicamente importante con claritromicina.

Se han referido informes de postcomercialización de interacciones medicamentosas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) (p.ej. somnolencia, y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Se sugiere monitorizar al paciente por si aumentan los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central.

Otras interacciones farmacológicas

Colchicina

La colchicina es un sustrato tanto para la isoenzima CYP3A como para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que la claritromicina y otros macrólidos inhiben la isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P. Cuando la claritromicina y la colchicina se administran juntas, la inhibición de la glicoproteína-P y/o la isoenzima CYP3A por la claritromicina puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. El uso concomitante de claritromicina y colchicina está contraindicado.

Digoxina

Se piensa que la digoxina es un sustrato para el transportador efflux, glicoproteína-P (Pgp). Se sabe que claritromicina inhibe la glicoproteína-P. Cuando se administran juntas 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

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA P. MANENGI
Página 10 de 45
AUTORIZADA

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

Zidovudina

El tratamiento oral simultáneo de pacientes adultos infectados por el VIH con comprimidos de claritromicina y con zidovudina puede producir un descenso en las concentraciones en el estado estacionario de zidovudina. Debido a que la claritromicina parece interferir con la absorción oral de zidovudina, esta interacción puede evitarse en gran medida si se espacian las dosis de ambos fármacos, teniendo en cuenta un intervalo de 4 horas entre cada medicación. Esta interacción no parece ocurrir en pacientes pediátricos infectados por el VIH que toman claritromicina en suspensión junto con zidovudina o dideoxinosina. Cuando la claritromicina es administrada por vía intravenosa la interacción es improbable.

Fenitoína y Valproato

Ha habido informes publicados o espontáneos sobre interacciones de inhibidores de la isoenzima CYP3A, incluyendo la claritromicina, y fármacos que se piensa que no son metabolizados por dicho enzima (p.ej. fenitoína y valproato). Se recomienda determinar los niveles plasmáticos de dichos fármacos cuando se administren de manera concomitante con claritromicina. Se ha informado de aumentos en los niveles plasmáticos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales:

Atazanavir

Tanto claritromicina como atazanavir son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A y existe la evidencia de una interacción 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 la 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 aclaramiento de creatinina menor de 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 conjunta con inhibidores de proteasa.

Bloqueadores de los canales de calcio

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

Itraconazol

Tanto claritromicina como itraconazol son sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP3A, produciendo 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 monitorizados estrechamente para evaluar los signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico.

Saquinavir

Tanto claritromicina como saquinavir 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 C_{max} en estado de equilibrio de saquinavir que fueron 177% y 187% mayores que los observados con saquinavir solo. Los valores de AUC y C_{min} de claritromicina fueron aproximadamente un 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

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGI
Página 11 de 45
DERADA

se administra de forma conjunta con ritonavir, debe tenerse en consideración los efectos potenciales de ritonavir sobre claritromicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No ha sido establecida la inocuidad de claritromicina durante el embarazo y la lactancia.

El médico antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los tres primeros meses de embarazo. Claritromicina se excreta por la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de claritromicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar claritromicina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Claritromicina se excreta en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto de la claritromicina en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden darse con la medicación, debe ser tenida en cuenta antes de que el paciente conduzca o utilice máquinas

Reacciones adversas

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con claritromicina comprimidos de liberación inmediata.

Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis, infección vaginal	Colitis pseudomembranosa, erisipelas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización,

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

Página 12 de 45

trb pharma s.a.
MAGDA ROMANENSHI
APODERADA

				depresión, desorientación, alucinaciones, ensoñaciones, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Mareo, somnolencia ² , temblores	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, problemas auditivos, tinnitus	Sordera
Trastornos cardíacos			Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma ¹ , palpitaciones	Torsades de pointes ¹ , taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales		Diarrea ¹ , vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Gastritis, estomatitis, glositis, distensión abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, eructos, flatulencia,	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Colestasis, hepatitis, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamyltransferasa	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Prurito, urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Miopatía
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Malestar, astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga	

Poblaciones pediátricas

Los ensayos clínicos se han realizado utilizando la suspensión pediátrica de claritromicina en niños de 6 meses a 11 años de edad. Por lo tanto, los niños menores de 12 años de edad deben usar suspensión pediátrica de claritromicina.

trb pharma s.a.
 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

JULIETA ROMANENGHI
 APODERADA

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

Otras poblaciones especiales

Pacientes inmunocomprometidos

En pacientes con SIDA y otros pacientes inmunocomprometidos tratados con las dosis superiores de claritromicina durante largos periodos de tiempo para las infecciones por micobacterias, a menudo es difícil distinguir las reacciones adversas posiblemente asociadas con la administración de claritromicina con los signos subyacentes de la enfermedad por VIH debidos al SIDA o las enfermedades relacionadas intercurrentes.

En pacientes adultos tratados con dosis diarias totales de 1.000 mg y 2.000 mg de claritromicina, las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron fueron: náuseas, vómitos, alteración del gusto, dolor abdominal, diarrea, rash, flatulencia, dolor de cabeza, estreñimiento, alteraciones auditivas y elevaciones en la Transaminasa Glutámico Oxalacética Sérica (SGOT) y en la Transaminasa Glutámico Piruvato Sérica (SGPT). Con menor frecuencia aparecieron disnea, insomnio y sequedad de boca. Las incidencias fueron similares en pacientes tratados con 1.000 mg y 2.000 mg, pero en general fueron de 3 a 4 veces más frecuentes en aquellos que recibieron una dosis diaria total de 4.000 mg de claritromicina.

En estos pacientes inmunocomprometidos las evaluaciones de los valores del laboratorio se hicieron mediante el análisis de dichos valores fuera del nivel gravemente anormal (es decir, del límite extremo superior o inferior) de la prueba específica. En base a este criterio, alrededor del 2% al 3% de estos pacientes que recibieron diariamente 1.000 mg o 2.000 mg de claritromicina presentaron niveles elevados gravemente anormales de SGOT y SGPT, así como anormalmente bajos en los recuentos de leucocitos y de plaquetas. Un menor porcentaje de pacientes de ambos grupos de dosificación tenían aumentados además los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico. Se encontraron incidencias ligeramente superiores de valores anormales para los pacientes que recibieron 4000 mg diarios en todos los parámetros, excepto en los leucocitos.

Sobredosificación:

Los informes indican que tras la ingestión de grandes cantidades de claritromicina cabe esperar la aparición de síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió ocho gramos de claritromicina y mostró un estado mental alterado, comportamiento paranoico, hipopotasemia e hipoxemia.

Las reacciones adversas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la rápida eliminación del fármaco no absorbido y medidas de soporte. Como con otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina se vean afectados de forma apreciable por la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/4962-6666.

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

Presentación

Envase conteniendo 16 comprimidos recubiertos.

Conservar el producto, en su envase original, al abrigo de la luz y en lugar seco, entre 15 y 30°C.

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

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

Elaborado en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires,

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT

trb pharma s.a.
JULIETA ROMANENGHI
APODERADA

Página 14 de 45

Argentina.

Directora Técnica: Telma Fiandrino-Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.608

~~trb pharma s.a.~~

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

~~trb pharma s.a.~~

~~JULIETA ROMAN~~
IF-2019-77788930-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68394326 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 08:26:01 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 08:26:05 -0300'