



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-70679423-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-70679423-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS DUNCAN SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KAILASA / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y POLVO PARA RECONSTITUIR / CLARITROMICINA 250 mg; 500 mg y 125 mg /5 ml; 250 mg /5 ml; aprobada por Certificado N° 48885.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1°.** – Autorízase a la firma LABORATORIOS DUNCAN SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KAILASA / CLARITROMICINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y POLVO PARA RECONSTITUIR / CLARITROMICINA 250 mg; 500 mg y 125 mg /5 ml; 250 mg /5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-

79931707-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2019-79931606-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48885, 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-2019-70679423-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.27 16:54:36 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 16:54:39 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**KAILASA**  
**CLARITROMICINA**  
**Comprimidos – Polvo para reconstituir**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Fórmula cuali-cuantitativa**

**Comprimidos recubiertos 250 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina ..... 250 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estarato de Magnesio, Povidona , Propilenglicol, Dióxido de silicio, Acido sorbico, Monooleato de polioxietilen-sorbitan, Acido esteárico, Dióxido de titanio, c.s.

**Comprimidos recubiertos 500 mg**

Cada comprimido recubierto contiene

Claritromicina ..... 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Almidon de maíz, Povidona (PVP K30), Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa viscosidad 5, Talco, Dióxido de titanio, Propilenglicol, Amarillo quinolina laca aluminica, c.s.

**Polvo para reconstituir 125 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 2,5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato , Acido cítrico , Maltodextrina, Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantana , Sucrosa, Sabor frutasl, csp100 g

**Polvo para reconstituir 250 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato, Acido cítrico , Maltodextrina , Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantana , Sucrosa, Sabor frutal csp100 g

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Claritromicina es rápidamente absorbida desde el tracto intestinal despues de la administración oral.

La biodisponibilidad de los comprimidos de 250 mg. de claritromicina es de aproximadamente el 50% de la dosis administrada.

Los alimentos retrasan ligeramente la absorción y formación de los metabolitos activos antimicrobianos (14 -OH claritromicina).

Por lo tanto Claritromicina puede ser administrado sin tener en cuenta las comidas. En seres humanos saludables, se encontraron picos de concentración sérica dentro de las 2 horas de administrado una dosis oral


  
LABORATORIOS DUNCAN S.A  
IF-2019-709-00000-00000-00000-00000  
MARIANA PEREZ DGA#ANMAT  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 13916

Picos estables de concentración séricas de claritromicina fueron alcanzados en 2 a 3 días y fueron de  $1_{\mu\text{g}} / \text{mL}$  con una dosis de 250 mg. administrada cada 12 horas, 2 a  $3_{\mu\text{g}} / \text{mL}$  con una dosis de 500 mg. administrada cada 8 horas.

El tiempo de vida media fué de 3 a 4 horas con 250 mg. administrados cada 12 horas pero se incrementaba de 5 a 7 horas con 500 mg. administrados cada 8 a 12 horas.

La farmacocinética no lineal de claritromicina es leve en dosis recomendadas de 250 mg. y 500 mg. administrados cada 8 a 12 horas. Con una dosis de 250 mg cada 12 horas, el principal metabolito, 14-OH claritromicina, alcanza un pico estable de una concentración de alrededor de  $0.6_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  y tiene una vida media de 5 a 6 horas.

Con una dosis de 500 mg. cada 8 a 12 horas, el pico de concentración estable de 14 - OH claritromicina es ligeramente más alto (por arriba de  $1_{\mu\text{g}} / \text{ml}$ ) y su vida media es de 7 a 9 horas.

Con cualquiera de estas dosis, la concentración de este metabolito es estable dentro de los 2 o 3 días. Luego de ingerir un comprimido de 250 mg. cada 12 horas, aproximadamente el 20 % de la dosis se elimina por orina como claritromicina, mientras que después de un comprimido de 500 mg cada 12 horas, la eliminación de claritromicina es de alguna manera más grande, aproximadamente 30 %.

En comparación, luego de una dosis de suspensión oral de 250 mg. ( $125 \text{ mg} / 5 \text{ ml}$ ) cada 12 horas, aproximadamente el 40 % se elimina por la orina como claritromicina. Sin embargo, el clearance renal de claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis y se aproxima a la tasa de filtración normal.

El mayor metabolito encontrado en orina es la 14 OH claritromicina que se presenta con un adicional del 10 al 15 % de la dosis, tanto para los comprimidos de 250mg, como para los de 500 mg. administrados cada 12 horas.

Concentraciones estables de claritromicina y 14 OH claritromicina se observaron después de la administración de dosis de 500 mg de claritromicina, cada 12 horas a pacientes adultos con el virus de HIV, y fueron parecidas a las observadas en voluntarios sanos.

En pacientes adultos infectados con el virus HIV tomando dosis de 500 o 1000mg de claritromicina cada 12 horas, los valores estables de claritromicina  $C_{\text{max}}$  variaban de 2 a  $4_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  y 5 a  $10_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  respectivamente.

Las concentraciones estables de claritromicina en personas con dispareja función hepática no fue diferente de aquellas encontradas en personas normales, sin embargo las concentraciones de 14 OH claritromicina fueron más bajas en las personas con disfunción hepática.

La disminución en la formación de 14-OH claritromicina fue al menos parcialmente compensada por un aumento en el clearance renal de claritromicina en las personas con disfunción hepática, comparado con el de personas sanas.

La farmacocinética de la claritromicina cambió también en personas con disfunción renal. (Ver PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

La claritromicina y el metabolito de 14 OH claritromicina se distribuyen fácilmente por los tejidos y fluidos corporales.

No hay antecedentes disponibles sobre penetración en fluidos cerebrospinales.

A causa de altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son más altas que las concentraciones séricas.

Ejemplo de concentraciones tisulares y séricas se presentan a continuación.

IE-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

CONCENTRACIÓN  
(después 250 mg q 12 h)

TIPO DE TEJIDO	TEJIDO ( $\mu\text{g/g}$ )	SUERO ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amígdala	1,6	0,8
Pulmón	8,8	1,7

Cuando dosis de 250 mg, fueron administrados a adultos sanos en ayunas, se obtuvieron concentraciones picos de plasma 3 horas después de la dosis.

Cuando dosis de 250 mg fueron administrados cada 12 horas, los picos estables en las concentraciones de plasma se lograron en 2 a 3 días y fueron aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$  para claritromicina y 0,7  $\mu\text{g/ml}$  para 14 OH claritromicina

En niños con tratamiento, la administración de dosis de claritromicina 7,5 mg/kg cada 12 horas resulta en picos estables en la concentración de plasma de 3 a 7  $\mu\text{g/ml}$  para claritromicina y 1 a 2  $\mu\text{g/ml}$  para 14-OH claritromicina.

En niños infectados con HIV, tomando 15 mg/kg cada 12 horas, los picos de concentración estable, generalmente cambian de 6 a 15  $\mu\text{g/ml}$ .

La claritromicina penetra en el medio de los fluidos del oído de los chicos con otitis secretora.

CONCENTRACIÓN  
(después de 7,5 mg/kg cada 12 hs por 5 dosis)

Analyte	Fluido oído medio ( $\mu\text{g/ml}$ )	Suero ( $\mu\text{g/ml}$ )
Claritromicina	2,5	1,7
14 OH	1,3	0,8

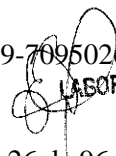
En adultos que reciben 250 mg de claritromicina (n=22), los alimentos pueden disminuir las concentraciones de claritromicina en plasma en forma significativa de 1.2 ( $\pm$  0.4)  $\mu\text{g/ml}$  y el grado de absorción de 7.2 ( $\pm$  2.5) hr  $\mu\text{g/ml}$  a 6.5 ( $\pm$  3.7) hr  $\mu\text{g/ml}$ .

Cuando niños (n=10) recibieron una dosis oral simple de suspensión 7,5 mg/kg, los alimentos incrementaron significativamente la concentración de la claritromicina en plasma de 3.6 ( $\pm$  1.5)  $\mu\text{g/ml}$  a 4.6 ( $\pm$  2.8)  $\mu\text{g/ml}$  y el grado de absorción de 10.0 ( $\pm$  5.5) hr.  $\mu\text{g/ml}$  a 14.2 ( $\pm$  9.4).

Claritromicina 500 mg. fue suministrada cada 8 horas a hombres adultos sanos en combinación con omeprazol.

Los niveles de plasma de claritromicina y 14 hidroxclaritromicina se incrementaron por la administración concomitante de omeprazol. Cuando la claritromicina fue administrada con omeprazol, la  $C_{\text{max}}$  fue 10% más grande, la  $C_{\text{min}}$  fue 27 % más grande, y la  $\text{AUC}_{0-8}$  fue 15% más grande que cuando fue administrado sola.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
**LABORATORIOS DUNCA**  
**ADRIANA PEREZ**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**M.N. 13916**

Resultados similares fueron vistos en 14-hidroxiclaritromicina, la  $C_{max}$  fue 45% más grande, la  $C_{min}$  fue 57% más grande y la  $AUC_{0-8}$  fue 45% más grande. Las concentraciones de claritromicina en tejido y la mucosa gástrica se incrementaron también por la administración concomitante de omeprazol. (Ver cuadro)

## **MICROBIOLOGÍA:**

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana al unirse a la subunidad ribosomal 50S de microorganismos susceptibles, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas.

La claritromicina es activa in vitro contra una variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos gram positivo y gram negativo como la mayoría de microorganismos Mycobacterium avium (MAC). Además, el metabolito de la 14-OH claritromicina tiene una acción antimicrobiana significativa. La 14-OH claritromicina es dos veces tan activa contra microorganismos Haemophilus influenzae como el componente madre. Sin embargo, la 14 OH claritromicina es más efectiva contra los complejos aislado in vitro de Mycobacterium avis que la droga madre.

El significado clínico de esta actividad contra Mycobacterium avium es desconocido.

La claritromicina se mostró activa contra la mayoría de los siguientes microorganismos tanto in vitro como en infecciones clínicas como las que aparecen en INDICACIONES Y USOS.

### **Helicobacter**

Helicobacter pylori

Algunos cultivos de Helicobacter pylori obtenidos de pacientes tratados con claritromicina más omeprazol, demostraron un incremento en claritromicina MIC, indicando una reducción en la susceptibilidad y un incremento en la resistencia.

En los dos tratamientos clínicos con claritromicina más omeprazol, 104 pacientes tuvieron H. pylori aislado y se determinó claritromicina MIC pre-tratamiento.

De estos pacientes, 4 pacientes tuvieron resistencia, 2 pacientes tuvieron resistencia con susceptibilidad intermedia y 98 tuvieron resistencia con susceptibilidad. De los pacientes con susceptibilidad H.pylori pretratamiento, a 72 pacientes se les erradicó el microorganismo y 26 pacientes presentaron H.pylori post tratamiento.

Los seis pacientes con resistencia o resistencia H.pylori pre-tratamiento tuvieron resistencia aislada post-tratamiento. La resistencia emergente a la claritromicina, no fue determinada por el régimen de claritromicina más citrato de ranitidina bismuto, porque no hubo pacientes que mostraran el H pylori aislado en pruebas de susceptibilidad pre y pos tratamiento.

No se ha comprobado durante tratamientos clínicos o estudios in vitro, que el citrato de ranitidina bismuto pueda tanto disminuir o incrementar la resistencia a la claritromicina.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significado clínico es desconocido. La claritromicina exhibe in vitro actividad contra la mayoría de los siguientes microorganismos; sin embargo la seguridad y efectividad de la claritromicina al tratar infecciones clínicas se debe a que estos microorganismos no han sido establecidos en tratamientos adecuados y bien controlados.

### **Microorganismos Aerobicos Gram-positivos**

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Groups C.F.G)

Viridans group streptococci

Staphilococcus aureus

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 13916

Página 27 de 96

Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes

**Microorganismos Aerobicos Gram negativos**

Bordetella pertussis  
Campylobacter jejuni  
Legionella pneumophila  
Neisseria gonorrhoeae  
Pasteurella multocida  
Haemophilus influenzae  
Moraxella catarrhalis

**Otros microorganismos**

Chlamydia trachomatis  
Mycoplasma pneumoniae  
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

**Microorganismos anaeróbicos Gram positivos.**

Clostridium perfringens  
Prptococcus niger.  
Propionibacterium acnes

**Microorganismos anaeróbicos gram negativos.**

Prevotella melaninogénica

**Mycobacteria**

Complejo que contiene:  
Mycobacterium avium  
Mycobacterium intracellulare

La producción betalactámica no debería tener efecto sobre la actividad de la claritromicina.

**NOTA:** La mayoría de las cepas de stafilococos resistentes a la meticilina y a la cloxacilina son resistentes a la claritromicina. Se demostró que la claritromicina es activa contra la mayoría de las cepas helicobacter pylori in vitro y en infecciones clínicas, cuando se combina con omeprazol o citrato de ranitidina bismuto.

**Test de susceptibilidad (excluser) de microbacteria y helicobacteria**

**Técnica de dilución**

Métodos cuantitativos se usan para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC's). Estos MIC's proveen de susceptibilidad de bacteria a los componentes antimicrobianos. Los MIC's se deberían determinar por métodos estandarizados. Estos se basan en métodos de dilución o el equivalente, con concentraciones inocuas y concentraciones de claritromicina en polvo. Los valores MIC deberían ser interpretados según el siguiente criterio:

MIC (µg/ml)	Interpretación
≤ 2.0	Susceptible
4.0	Intermedio
≥ 8.0	Resistente

IF-2019-70950269-INCORNSDGA#ANMAT  
 LABORATORIOS DUNCORNS  
 ADRIANA PEREZ  
 DIRECTORA TECNICA  
 M.N. 13916  
 Página 28 de 96

Un reporte de susceptibilidad indica que es probable que la patogenia se inhiba si el componente antimicrobiano en sangre alcanza concentraciones usualmente factibles.

Un reporte de Intermedio, indica que el resultado debería ser considerado equivocado, y si el microorganismo no es completamente susceptible a drogas clinicamente viables, el test debería ser repetido. Esta categoría implica un posible uso clínico en partes del cuerpo donde la droga esta fisiológicamente concentrada o en situaciones donde se puede usar dosages altos de la droga.

Esta categoría también proporciona un (buffer zone) la cual previene pequeños factores técnicos que pudieran aparecer y evitar causar discrepancias en las interpretaciones.

Un reporte de Resistente, indica que es probable que la patogenia se inhiba, si el componente antimicrobiano en sangre alcanza concentraciones usualmente factibles se debería usar otra terapia.

Los procedimientos de las pruebas de susceptibilidad requieren del uso de microorganismos de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos del laboratorio. La claritromicina standard en polvo debería proveer de los siguientes:

Microorganismo	MIC (µg/ ml)
S. aureus ATCC 29213	0.12 a 0.5

**Técnica de difusión**

Los métodos que requieren de medidas de diámetros, también proveen los valores de susceptibilidad de la bacteria a los componentes antimicrobianos.

Este procedimiento estandarizado requiere del uso de concentraciones inocuas estandarizadas. Usa discos de papel impregnado con 15-ug claritromicina para testear la susceptibilidad de los microorganismos.

Los reportes de este tipo de pruebas deberían ser interpretados siguiendo el siguiente criterio:

Zona diámetro (mm)	Interpretación
➤ ≥18	Susceptible (S)
➤ 14 a 17	Intermedio (I)
➤ ≤13	Resistente (R)

Esta interpretación se debería tener en cuenta para resultados donde se usan técnicas de dilución. La interpretación involucra la relación del diámetro obtenido en el disco de la prueba con el MIC de claritromicina. Sin embargo, los métodos estandarizados de difusión para pruebas de rutina de susceptibilidad realizadas in vitro donde se usa discos de claritromicina 15 µg, no miden la actividad aditiva antimicrobiana del metabolito 14 OH y de esta manera puede desestimar la actividad potencial de la droga contra Haemophilus influenzae.

Como con las técnicas de dilución, los métodos de difusión requieren de microorganismos de control de laboratorio que son usados para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de claritromicina 15 µg debería proveer de los siguientes:



Microorganismo	Diámetro
S.aureus ATCC 25923	26 a 32

#### Actividad de la claritromicina in vitro contra micobacteria:

Se ha demostrado actividad de la claritromicina in vitro contra microorganismos del complejo Mycobacterium avium aislado en pacientes portadores y no portadores de HIV.

Varias metodologías in vitro empleando medios sólidos o líquidos en diferentes pH's, con o sin ácido albumino dextrose-catalase, han sido usadas para determinar los valores de claritromicina MIC para especies micobacteriales.

En general, los valores MIC decrecen más de 32 veces mientras el pH de Middlebrook 7H12 en medio líquido, aumenta de 5.0 a 7.4.

En un pH 7.4 los valores determinado con Mueller-Hinton fueron 4 a 8 veces doble más alto que aquellos observados con Middlebrook 7H12. La utilización de (ácido oleico albumin dextrose-catalase) en estos ensayos fue para alterar los valores MIC.

La actividad de la claritromicina contra 80 MAC aislados de pacientes con SIDA y 211 MAC aislados de pacientes sin SIDA, fue evaluada usando un método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor MIC de  $< 4.0 \mu\text{g/mL}$  en el 81% y 89% respectivamente de los MAC aislados con y sin SIDA.

El 12 % de las aislaciones sin SIDA tuvieron un valor MIC de  $\leq 0,5 \mu\text{g/ ml}$ .

También se evaluó actividad de claritromicina contra microorganismos Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución agar con 7H10 media, 3 de las 30 aislaciones clínicas tuvieron un MIC de  $2,5 \mu\text{g/ ml}$ . La claritromicina inhibió todas las aislaciones en  $> 10.0 \mu\text{g/ ml}$ .

#### Prueba de susceptibilidad para el Complejo Mycobacterium avium.(MAC)

Las técnicas de difusión y dilución para probar la susceptibilidad contra las bacterias gram-positivo y gram-negativo, no deberían ser usadas para determinar los valores MIC contra las micobacterias. Los métodos de prueba de susceptibilidad y productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) contra organismos del complejo Mycobacterium avium (MAC) no han sido estandarizados o revalidados.

Los valores de claritromicina MIC variarán dependiendo de la prueba de susceptibilidad, del método empleado, la composición y el pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales.

(Breakpoints) para determinar si las aislaciones de Mycobacterium avium o Mycobacterium intracelular son resistentes o susceptibles a la claritromicina no han sido establecidos.

#### Actividad de la claritromicina in vitro contra Helicobacter pylori:

La claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra Helicobacter pylori aislada en pacientes con úlcera duodenal.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
 LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
 ADRIANA PEREZ  
 Página 30  
 LABORATORIO TECNICA  
 M.N. 13916

Los métodos de pruebas de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar concentraciones inhibitorias mínimas (MIC's), no han sido estandarizados, reconocidos o aprobados para testear el H. pylori. Los valores MIC y los tamaños de zona variarán dependiendo de la metodología de la prueba empleada, del medio, los aditivos de crecimiento, pH, fase de crecimiento, atmósfera de incubación y tiempo.

**Prueba de susceptibilidad para el Helicobacter pylori**

Los métodos de prueba de susceptibilidad y los productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar concentraciones inhibitoria mínimas (MIC's) y tamaños de zonas no han sido estandarizados o aprobados para testear los microorganismos del H. pylori.

Los valores MIC aislados de H. pylori juntados durante los dos ensayos clínicos evaluando claritromicina más omeprazol, fueron determinados por metodología MIC de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos de la claritromicina más omeprazol mostraron una distribución diferente bimodal de susceptibilidad y resistencia. Si la metodología de microdilución en caldo publicada en Hachem, es usada y los siguientes valores tentativos son empleados, habría una razonable coorrelación entre los resultados MIC y el resultado clínico y microbiológico para pacientes tratados con claritromicina más omeprazol.

MIC (µg/mL)	Interpretación
≤0,06	Susceptible (S)
0.12 a 2.0	Intermedio (I)
≥ 4	Resistente (R)

Estos valores no deberían ser usados para interpretar resultados obtenidos usando métodos alternativos.

**INDICACIONES Y USOS**

Kailasa comprimidos recubiertos y Kailasa polvo para reconstituir están indicados para el tratamiento de infecciones grave a moderadas causadas por resistencia susceptible de los microorganismos designados en las siguientes condiciones:

**Adultos:**

Faringitis y Tonsilitis debido a Streptococcus pyogenes. Comunmente la droga elegida en el tratamiento y prevención de infecciones streptococcal y la profilaxis de fiebre reumática es penicilina administrada tanto por vía intramuscular como por vía oral.

La claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de S.pyogenes de (nasopharynx); sin embargo no hay datos que establezcan la eficacia de la claritromicina en la prevención de fiebre reumática.

Sinusitis maxilar aguda, debido a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, o Streptococcus pneumoniae.

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica debido a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, o Streptococcus pneumoniae.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCE  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

Neumonía debido a Mycoplasma , Streptococcus pneumoniae o Chlamydia pneumoniae

Infecciones estructurales de la piel debido a Staphylococcus aureus, o Streptococcus pyogenes (Abscesos usualmente requieren de drenaje quirúrgico.

Infecciones micobacteriales diseminadas debido a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

Kailasa comprimidos recubiertos en combinación con omeprazol o citrato de ranitidina bismuto está indicado para el tratamiento de pacientes con úlcera duodenal asociada con infección H. pylori. Se demostró que la erradicación de H. pylori reduce el riesgo de úlcera duodenal recurrente. En pacientes donde falla la terapia, debería realizarse la prueba de susceptibilidad. Si la resistencia es demostrada, se recomienda terapias alternativas. (Para información sobre desarrollo de resistencia ver Microbiología)

**Niños:**

Faringitis y Tonsilitis debido a Streptococcus pyogenes.

Neumonía debido a Mycoplasma Neumoniae, Streptococcus pneumoniae, o Chlamydia pneumoniae (TWAR).

Sinusitis maxilar aguda debido a Haemophilus influenzae, Moraxella carrhalis o Streptococcus pneumoniae.

**NOTA:** Para información sobre otitis del oído medio, ver Estudios Clínicos: Otitis del oído medio.

Infecciones micobacteriales diseminadas debido a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

**Profilaxis**

Kailasa comprimidos recubiertos y polvo para reconstituir están indicados para prevenir en pacientes HIV positivos con infección avanzada, la enfermedad producida por complejo MAC (Mycobacterium Avium) diseminada.

**DOSIS Y ADMINISTRACION**

---

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:*

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

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, ó 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días.

Población pediátrica

La presentación adecuada para los niños, desde los 6 meses, y adolescentes menores de 12 años es el polvo para reconstituir.

*Instrucciones de constitución*

La tabla indica el volumen de agua para agregar

Total volumen después de la constitución	Concentración de Claritromicina después de la constitución	Cantidad de agua para agregar
50 ml	125 mg/5ml	27 ml
100 ml	125 mg/5ml	55 ml
50 ml	250 mg/5ml	27 ml
100 ml	250 mg/5ml	55 ml

Agregar la mitad del volumen de la botella de agua y agitar. Agregar el remanente de agua a la botella y agitar. Agitar bien antes de cada uso. Mantener bien cerrada. No refrigerar. Una vez reconstituido, mantener el preparado a 15° a 30 ° C y usar dentro de los 14 días.

La siguiente tabla le proporcionará una guía de dosificación:

Peso corporal (kg)	Edad (años)	Dosis (ml) dos veces al día
8 - 11	1 - 2	2,5
12 - 19	2 - 4	5
20 - 29	4 - 8	7,5
30 - 40 kg	8 - 12	10

*Los niños que pesen menos de 8 kg deben tomar una dosis de 0,3 ml/kg dos veces al día*

**CONTRAINDICACIONES**

Uso concomitante con cisaprida y pimozida.

La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de arritmia ventricular. IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

Clarithromicina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a claritromicina, eritromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, para la dosis de 500 mg/día. Todas las demás formulaciones se pueden administrar en esta población de pacientes.
- Pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares o "torsades de pointes". Se han registrado casos fatales.
- Pacientes que presentan hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

También está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes"
- Ticagrelor o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.
- Midazolam oral
- 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. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina
- Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina

**ADVERTENCIAS**

Clarithromicina no debería ser usada durante el embarazo excepto en circunstancias clínicas donde ninguna terapia alternativa es apropiada. Si el embarazo ocurre mientras se está tomando esta droga, la paciente debería ser notificada del daño potencial al feto.

Clarithromicina ha demostrado efectos adversos en el embarazo y / o desarrollo embrio fetal en monos, ratas, ratones y conejos en dosis que produjeron niveles de plasma 2 a 17 veces los niveles de suero en humanos tratados con la máxima dosis recomendada. (Ver Precauciones) Embarazo.

Colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo claritromicina, y puede ser suave hasta provocar amenaza de muerte. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacteriales. Los tratamientos con agentes antibacteriales alteran la flora del colon y puede permitir el crecimiento de la clostridia. Hay estudios que indican que una toxina producida por Clostridium difficile es una causa primaria de colitis asociada con antibióticos.

Una vez diagnosticada la colitis pseudomembranosa, deberían tomarse medidas terapéuticas. Casos suaves de colitis pseudomembranosa, generalmente responden con solo interrumpir la droga. En casos moderados a severos, debería considerarse el manejo de fluidos y electrolitos, suplemento proteico, u tratamiento con una droga clínicamente efectiva contra colitis Clostridium difficile.

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con claritromicina. Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido 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 hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con cisaprida y pimozida.

## PRECAUCIONES

**General:** Claritromicina es principalmente excretada vía hígado y riñón. Puede ser administrada sin ajustar la dosis a pacientes con deterioro hepático y función renal normal. Sin embargo, en presencia de deterioro renal severo con o sin deterioro hepático, puede ser apropiado bajar la dosis o prolongar los intervalos de dosis. Claritromicina en combinación con citrato de ranitidina bismuto no está recomendada en pacientes con clearance de creatina menor de 25 ml/min. (Ver Dosis y Administración). Claritromicina en combinación con citrato de ranitidina bismuto no debería ser usada en pacientes con historia de porfiria aguda.

Kailasa comprimidos recubiertos y polvo para reconstituir puede ser tomado con o sin las comidas y puede ser tomado con leche. **NO** refrigerar la suspensión.

**Interacciones:** El uso de claritromicina en pacientes que están recibiendo teofilina, puede estar asociado con un aumento de las concentraciones de teofilina sérica.

Monitorear las concentraciones séricas de teofilina debería ser considerado en pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina o con concentraciones base en el punto más alto terapéutico. En dos estudios en los que teofilina fue administrada con claritromicina, (una fórmula de teofilina fue dosificada en 6.5 mg/kg o 12 mg/kg junto con 250 o 500 mg de claritromicina q12h) los niveles de  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el área por debajo de la curva de tiempo de concentraciones séricas (AUC) de teofilina aumentó un 20 %.

La administración concomitante de dosis simples de claritromicina con carbamazepina mostró un aumento de carbamazepina en las concentraciones de plasma. El monitoreo de carbamazepina en niveles de sangre puede ser considerado.

Cuando claritromicina y terfenadina fueron coadministradas, las concentraciones del metabolito ácido activo de la terfenadina fueron 6 veces más altas que los valores observados cuando la terfenadina fue administrada sola. La farmacokinética de la claritromicina y 14 hidroxclaritromicina no fue afectada significativamente por la coadministración de terfenadina, una vez que la claritromicina alcanzó condiciones estables. Administración concomitante de claritromicina con terfenadina está contraindicado. (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

Claritromicina 500mg fue administrada en combinación con Omeprazol 40 mg. cada 8 hs a personas adultas sanas. Los niveles estables de concentración plasmática de Omeprazol aumentaron ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $T_{1/2}$  aumentos de 30%, 89% y 34% respectivamente) por la administración concomitante de claritromicina. El principal valor de pH gástrico fue 5,2 cuando el omeprazol fue administrado solo y 5,7 cuando fue coadministrado con claritromicina.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN SA  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

La coadministración de claritromicina con citrato de ranitidina bismuto dio como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de ranitidina (57%), de concentraciones de bismuto en plasma (48%) y un aumento de concentración plasmática de hidroxclaritromicina de (31%). Estos efectos son clínicamente insignificantes.

La administración simultánea de Claritromicina Duncan comprimidos y zidovudine a pacientes adultos infectados con HIV resulta en la disminución de las concentraciones estables de zidovudine. Cuando 500 mg de claritromicina fueron administrados dos veces al día, la curva de tiempo de concentración sérica de zidovudina fue reducida en un 12 % (n=4). Valores individuales variaron desde un descenso del 34% a un aumento del 14%. De acuerdo a una prueba en 24 pacientes, cuando Claritromicina Duncan comprimidos fueron administrados de dos a cuatro horas antes que zidovudina oral, el nivel de concentración máxima fue incrementado en aproximadamente 4 veces, por cuanto el AUC no fue afectado.

La administración simultánea de Claritromicina Duncan comprimidos y didanosina, a 12 pacientes adultos infectados con HIV no resultó en un cambio significativo estadísticamente para la farmacokinética de la didanosina.

La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios y claritromicina 500 mg, dos veces diarias a 21 voluntarios condujo a aumentos de  $C_{min}$  y AUC del 33% y 18% respectivamente. Las concentraciones de 14 hidroxclaritromicina no fueron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. Reportes espontáneos en el período post-venta sugieren que la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes puede potenciar los efectos del anticoagulante oral. Los tiempos de la protombina deberían ser monitoreados, mientras los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes simultáneamente.

Se han reportado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que estaban recibiendo claritromicina y digoxina simultáneamente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos compatibles con la toxicidad de la digoxina incluyendo arritmias. Los niveles de digoxina sérica deberían ser cuidadosamente monitoreados mientras los pacientes están recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente. Las siguientes interacciones no han sido reportadas en ensayos clínicos con la claritromicina; sin embargo ha sido observada con eritromicina y/o con claritromicina.

El uso concurrente de eritromicina o claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina ha sido asociado en algunos pacientes con toxicidad aguda asociada a una sobredosis de alcaloides del tipo ergotamina.

Se reportó que la eritromicina disminuye el clearance del triazolam y de esta manera puede incrementar su efecto farmacológico. Hay reportes sobre las interacciones y efectos CNS (somnolencia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Hubo reportes de una interacción entre eritromicina y astemizol, resultando en la prolongación QT y torsades de pointes. La administración concomitante de eritromicina y astemizol está contraindicada. Como la claritromicina es también metabolizada por el citocromo P450, la administración concomitante de claritromicina con astemizol no está recomendada. El uso de eritromicina y claritromicina en pacientes que estén tomando drogas metabolizadas por el citocromo P450 puede estar asociado con elevaciones en los niveles séricos de estas otras drogas.

Hubo reportes de interacciones de eritromicina y/o claritromicina con CLARITROMICINA, ciclosporina, alfentanilo, carbamazepina, lovastatin, bromacriptina, valproato, terfenadina, cisoprida, pimazida y astemizol. Las concentraciones séricas de drogas metabolizadas por el citocromo P450 deberían ser monitoreadas muy de cerca en pacientes que reciben corrientemente estas drogas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

Las siguientes pruebas de mutagénesis han sido conducidas con claritromicina:

- Prueba de microsomas
- Prueba de frecuencia de mutación bacterial inducida
- Prueba de error de cromosoma in vitro.
- Prueba de síntesis de ADN en el hepatocrito de la rata
- Prueba de Linfoma en el ratón.
- Prueba de micronúcleos en el ratón

Todas las pruebas dieron resultados negativos excepto la prueba de error de cromosoma in vitro la cual fue debilmente positiva en una prueba y negativa en otra.

Además, una prueba de mutación reversa bacterial fue realizada en metabolitos de claritromicina con resultados negativos.

Estudios sobre fertilidad y reproducción, han mostrado que dosis diarias de más de 160mg. por día (1.3 la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a ratas de ambos sexos, no causaron efectos adversos en la fertilidad, parturición, o número y viabilidad de hijos. Los niveles de plasma en ratas después de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día, fueron dos veces los niveles séricos humanos. En estudios con monos con 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día los niveles de plasma fueron 3 veces los niveles séricos humanos.

Cuando se da 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día, (2.4 veces de las dosis máximas recomendadas basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) la claritromicina mostró producir pérdida de embriones en los monos. Este efecto ha sido atribuido a la marcada toxicidad maternal de la droga en esta dosis alta.

En los conejos, la pérdida fetal ocurre con dosis intravenosa de 33  $\text{mg}/\text{m}^2$ . No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina.

#### **Embarazo: Efectos teratogénicos.**

Cuatro estudios de teratogenicidad en ratas (tres con dosis oral y una con dosis intravenosa por encima de 160 $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante el período de mayor organogénesis), y dos en conejos en dosis orales de más de 125  $\text{mg}/\text{kg}$  por día (aproximadamente 2 veces la máxima recomendada en humanos basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o dosis intravenosas de 30  $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante los días de gestación 6 a 18 fallaron al demostrar cualquier teratogenicidad de la claritromicina. Dos estudios adicionales en diferente raza de ratas, en dosis similares y similares condiciones, demostraron una baja incidencia en anomalía cardiovascular en dosis de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante los días 6 a 15 de la gestación. Los niveles de plasma después de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día fueron 2 veces los niveles séricos humanos. Cuatro estudios en ratones revelaron una variable incidencia en la fisura palatina después de dosis de 1000 $\text{mg}/\text{kg}$  por día (2 y 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente) durante los días 6 a 15 de gestación. La fisura de paladar fue también visto en 500  $\text{mg}/\text{kg}$  por día. La exposición a 1000  $\text{mg}/\text{kg}$  resultó en niveles de plasma 17 veces los niveles humanos. En monos, una dosis oral de 70  $\text{mg}/\text{kg}$  por día (aproximadamente la recomendada en humanos) produjo retardo en el crecimiento fetal en niveles de plasma que eran 2 veces los niveles séricos humanos. No hay estudios suficientes sobre mujeres embarazadas. La claritromicina debería ser usada en embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. (Ver ADVERTENCIAS)

#### **Lactancia:**

No se sabe si la claritromicina es excretada en la leche materna. Se sabe que la claritromicina es excretada en la leche de animales lactantes y que otras drogas de esta clase son excretadas en leche humana.



**Uso Pediátrico:**

La seguridad y efectividad de la claritromicina en chicos menores de 6 meses, no ha sido establecida. La seguridad de la claritromicina no ha sido estudiada en pacientes MAC menores de 20 meses. Los animales neonatales y juveniles toleraron la claritromicina en forma similar a la de los animales adultos. Animales jóvenes fueron ligeramente intolerantes a dosificaciones sutiles y reducciones sutiles en eritrocitos, plaquetas y leucocitos pero fueron menos sensibles a la toxicidad en el hígado, riñón, genitales y timo

**Uso geriátrico:**

En un estudio realizado a personas de entre 65 y 81 años quienes recibieron dosis de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones séricas máximas y el área por debajo de la curva de claritromicina y 14 OH claritromicina aumentaron en comparación con aquellas observadas en sujetos jóvenes sanos. En ensayos clínicos, los pacientes mayores no tuvieron un aumento en la incidencia de casos adversos cuando se los comparó con los más jóvenes. Ajuste de dosis debería ser considerada en pacientes mayores con trastornos renales severos.

**REACCIONES ADVERSAS**

**a. Resumen del perfil de seguridad**

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.

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

**b. Resumen tabulado de las reacciones adversas**

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

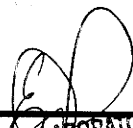
Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia post comercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

Sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100 < 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1,000 < 1/100$	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

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
 PATRIARCA DE LOS RIOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 M.N. 13016

Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensueños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea,	Mareo, somnolencia, 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', palpitaciones	Torsades de pointes', taquicardia ventricular', fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia'
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales		Diarrea', 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-glutamilttransferasa	Insuficiencia hepática', ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Prurito, urticaria	Índrome de Stevens-Johnson', necrólisis epidérmica tóxica', erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática

  
 LABORATORIOS CLINICOS  
 ADRIANA...  
 DIRECTORA GENERAL  
 M.N. 13916

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

				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, dolor, escalofríos, fatiga, astenia, torácico,	
Exploraciones complementarias			Aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica	Aumento de la razón normalizada internacional, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina

Ver sección a)

Ver sección c)

**c. Descripción de reacciones adversas específicas**

En algunos de los casos de rabdomiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o allopurinol

Se han obtenido en las etapas post comercialización casos 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 monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inmunocomprometidos (ver sección e)

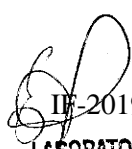
**d. Poblaciones pediátricas**

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 la presentación polvo para reconstituir de claritromicina. No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años de edad.

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

**e. Otras poblaciones especiales**

*Pacientes inmunocomprometidos*

  
 IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT  
 LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
 ADRIANA PEREZ  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Página 13 de 16

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 de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades 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 ó 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.

### **SOBREDOSIFICACION**

En caso de sospechar una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o a los siguientes centros para el tratamiento de sobredosificación:

#### **Centro de Intoxicaciones:**

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

### **RECORDATORIO**

**“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas”.**

### **CONSERVACION**

Conservar en ambiente fresco y seco, preferiblemente entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

**Certificado N°: 48.885**

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

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
Pagina **ADRIANA PEREZ**  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

39

**PRESENTACION**

Kailasa comprimidos recubiertos: 250 mg y 500 mg  
Envases conteniendo 16, 20, 24, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso Hospitalario exclusivo.

Kailasa polvo para reconstituir: 125 y 250 mg / 5 ml  
En envases conteniendo 1 Frasco para preparar 15, 30, 60, 90, 100 y 120 ml y envases por 25 y 100 Frascos para Uso exclusivo de hospitales

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Certificado N°: 48.885

Laboratorios DUNCAN S.A.  
Director Técnico: Adriana Pérez - Farmacéutica

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
KAILASA**

- (Claritromicina 250 mg, comprimidos recubiertos)
- (Claritromicina 500 mg, comprimidos recubiertos)
- (Claritromicina 125 mg / 5 ml, polvo para reconstituir)
- (Claritromicina 250 mg / 5 ml, polvo para reconstituir)

**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, farmacéutico o enfermero.
- 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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

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

**Composición:**

Fórmula cuali-cuantitativa

**Comprimidos recubiertos 250 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina ..... 250 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estarato de Magnesio, Povidona , Propilenglicol, Dióxido de silicio, Acido sorbico, Monoleato de polioxietilen-sorbitan, Acido esteárico, Dióxido de titanio, c.s.

**Comprimidos recubiertos 500 mg**

Cada comprimido recubierto contiene

Claritromicina ..... 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Almidon de maíz, Povidona (PVP K30), Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa viscosidad 5, Talco, Dióxido de titanio, Propilenglicol, Amarillo quinolina laca alumínica, c.s.

**Polvo para reconstituir 125 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 2, 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato , Acido cítrico, Maltodextrina, Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantana , Sucrosa, Sabor frutal, csp100 g

**Polvo para reconstituir 250 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato, Acido cítrico , Maltodextrina , Sorbato de potasio,

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
**LASERBATORIOS DUNCAN**  
**ADRIANA PEREZ**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**M.N. 13916**



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSP EX-2019-70679423-APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:21:44 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.04 08:21:45 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO****KAILASA  
CLARITROMICINA  
Comprimidos - Polvo para reconstituir**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Fórmula cuali-cuantitativa****Comprimidos recubiertos 250 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina ..... 250 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estarato de Magnesio, Povidona , Propilenglicol, Dióxido de silicio, Acido sorbico, Monoleato de polioxietilen-sorbitan, Acido esteárico, Dióxido de titanio, c.s.

**Comprimidos recubiertos 500 mg**

Cada comprimido recubierto contiene

Claritromicina ..... 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Almidon de maíz, Povidona (PVP K30), Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa viscosidad 5, Talco, Dióxido de titanio, Propilenglicol, Amarillo quinolina laca aluminica, c.s.

**Polvo para reconstituir 125 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 2, 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato , Acido cítrico , Maltodextrina, Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantana , Sucrosa, Sabor frutasl, csp100 g

**Polvo para reconstituir 250 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato, Acido cítrico , Maltodextrina , Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantan a, Sucrosa, Sabor frutal csp100 g

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Claritromicina es rápidamente absorbida desde el tracto intestinal despues de la administración oral. La biodisponibilidad de los comprimidos de 250 mg. de claritromicina es de aproximadamente el 50% de la dosis administrada.

Los alimentos retrasan ligeramente la absorción y formación de los metabolitos activos antimicrobianos (14 -OH claritromicina).

Por lo tanto Claritromicina puede ser administrado sin tener en cuenta las comidas. En seres humanos saludables, se encontraron picos de concentración sérica dentro de las 2 horas de administrado una dosis oral

LABORATORIOS DUNCAN S.A  
 IF-2019-70952721-2019-000000000-00000  
 SUBRIANA PEREZ DGA#ANMAT  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. 13916



Picos estables de concentración séricas de claritromicina fueron alcanzados en 2 a 3 días y fueron de  $1_{\mu\text{g}} / \text{m L}$  con una dosis de 250 mg. administrada cada 12 horas, 2 a  $3_{\mu\text{g}} / \text{m L}$  con una dosis de 500 mg. administrada cada 8 horas.

El tiempo de vida media fué de 3 a 4 horas con 250 mg. administrados cada 12 horas pero se incrementaba de 5 a 7 horas con 500 mg. administrados cada 8 a 12 horas.

La farmacocinética no lineal de claritromicina es leve en dosis recomendadas de 250 mg. y 500 mg. administrados cada 8 a 12 horas. Con una dosis de 250 mg cada 12 horas, el principal metabolito, 14-OH claritromicina, alcanza un pico estable de una concentración de alrededor de  $0.6_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  y tiene una vida media de 5 a 6 horas.

Con una dosis de 500 mg. cada 8 a 12 horas, el pico de concentración estable de 14 - OH claritromicina es ligeramente más alto (por arriba de  $1_{\mu\text{g}} / \text{ml}$ ) y su vida media es de 7 a 9 horas.

Con cualquiera de estas dosis, la concentración de este metabolito es estable dentro de los 2 o 3 días. Luego de ingerir un comprimido de 250 mg. cada 12 horas, aproximadamente el 20 % de la dosis se elimina por orina como claritromicina, mientras que despues de un comprimido de 500 mg cada 12 horas, la eliminación de claritromicina es de alguna manera más grande, aproximadamente 30 %.

En comparación, luego de una dosis de suspensión oral de 250 mg. ( $125 \text{ mg} / 5 \text{ ml}$ ) cada 12 horas, aproximadamente el 40 % se elimina por la orina como claritromicina. Sin embargo, el clearance renal de claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis y se aproxima a la tasa de filtración normal.

El mayor metabolito encontrado en orina es la 14 OH claritromicina que se presenta con un adicional del 10 al 15 % de la dosis, tanto para los comprimidos de 250mg, como para los de 500 mg. administrados cada 12 horas.

Concentraciones estables de claritromicina y 14 OH claritromicina se observaron después de la administración de dosis de 500 mg de claritromicina, cada 12 horas a pacientes adultos con el virus de HIV, y fueron parecidas a las observadas en voluntarios sanos.

En pacientes adultos infectados con el virus HIV tomando dosis de 500 o 1000mg de claritromicina cada 12 horas, los valores estables de claritromicina  $C_{\text{max}}$  variaban de 2 a  $4_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  y 5 a  $10_{\mu\text{g}} / \text{ml}$  respectivamente.

Las concentraciones estables de claritromicina en personas con despareja función hepática no fue diferente de aquellas encontradas en personas normales, sin embargo las concentraciones de 14 OH claritromicina fueron más bajas en las personas con disfunción hepática.

La disminución en la formación de 14-OH claritromicina fue al menos parcialmente compensada por un aumento en el clearance renal de claritromicina en las personas con disfunción hepática, comparado con el de personas sanas.

La farmacocinética de la claritromicina cambió también en personas con disfunción renal. (Ver PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

La claritromicina y el metabolito de 14 OH claritromicina se distribuyen fácilmente por los tejidos y fluidos corporales.

No hay antecedentes disponibles sobre penetración en fluidos cerebrospinales.

A causa de altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son más altas que las concentraciones séricas.

Ejemplo de concentraciones tisulares y séricas se presentan a continuación.

IE-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

CONCENTRACIÓN  
(después 250 mg q 12 h)

TIPO DE TEJIDO	TEJIDO ( $\mu\text{g/g}$ )	SUERO ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amígdala	1,6	0,8
Pulmón	8,8	1,7

Cuando dosis de 250 mg, fueron administrados a adultos sanos en ayunas, se obtuvieron concentraciones picos de plasma 3 horas después de la dosis.

Cuando dosis de 250 mg fueron administrados cada 12 horas, los picos estables en las concentraciones de plasma se lograron en 2 a 3 días y fueron aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$  para claritromicina y 0,7  $\mu\text{g/ml}$  para 14 OH claritromicina

En niños con tratamiento, la administración de dosis de claritromicina 7,5 mg/kg cada 12 horas resulta en picos estables en la concentración de plasma de 3 a 7  $\mu\text{g/ml}$  para claritromicina y 1 a 2  $\mu\text{g/ml}$  para 14-OH claritromicina.

En niños infectados con HIV, tomando 15 mg/kg cada 12 horas, los picos de concentración estable, generalmente cambian de 6 a 15  $\mu\text{g/ml}$ .

La claritromicina penetra en el medio de los fluidos del oído de los chicos con otitis secretora.

CONCENTRACIÓN  
(después de 7,5 mg/kg cada 12 hs por 5 dosis)

Analyte	Fluido oído medio ( $\mu\text{g/ml}$ )	Suero ( $\mu\text{g/ml}$ )
Claritromicina	2,5	1,7
14 OH	1,3	0,8

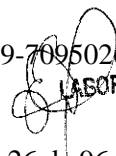
En adultos que reciben 250 mg de claritromicina (n=22), los alimentos pueden disminuir las concentraciones de claritromicina en plasma en forma significativa de 1.2 ( $\pm$  0.4)  $\mu\text{g/ml}$  y el grado de absorción de 7.2 ( $\pm$  2.5) hr  $\mu\text{g/ml}$  a 6.5 ( $\pm$  3.7) hr  $\mu\text{g/ml}$ .

Cuando niños (n=10) recibieron una dosis oral simple de suspensión 7,5 mg/kg, los alimentos incrementaron significativamente la concentración de la claritromicina en plasma de 3.6 ( $\pm$  1.5)  $\mu\text{g/ml}$  a 4.6 ( $\pm$  2.8)  $\mu\text{g/ml}$  y el grado de absorción de 10.0 ( $\pm$  5.5) hr.  $\mu\text{g/ml}$  a 14.2 ( $\pm$  9.4).

Claritromicina 500 mg. fue suministrada cada 8 horas a hombres adultos sanos en combinación con omeprazol.

Los niveles de plasma de claritromicina y 14 hidroxclaritromicina se incrementaron por la administración concomitante de omeprazol. Cuando la claritromicina fue administrada con omeprazol, la  $C_{\text{max}}$  fue 10% más grande, la  $C_{\text{min}}$  fue 27 % más grande, y la  $\text{AUC}_{0-8}$  fue 15% más grande que cuando fue administrado sola.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
**LABORATORIOS DUNCA**  
**ADRIANA PEREZ**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**M.N. 13916**

24

Resultados similares fueron vistos en 14-hidroxiclaritromicina, la  $C_{max}$  fue 45% más grande, la  $C_{min}$  fue 57% más grande y la  $AUC_{0-8}$  fue 45% más grande. Las concentraciones de claritromicina en tejido y la mucosa gástrica se incrementaron también por la administración concomitante de omeprazol. (Ver cuadro)

## **MICROBIOLOGÍA:**

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana al unirse a la subunidad ribosomal 50S de microorganismos susceptibles, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas.

La claritromicina es activa in vitro contra una variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos gram positivo y gram negativo como la mayoría de microorganismos Mycobacterium avium (MAC). Además, el metabolito de la 14-OH claritromicina tiene una acción antimicrobiana significativa. La 14-OH claritromicina es dos veces tan activa contra microorganismos Haemophilus influenzae como el componente madre. Sin embargo, la 14 OH claritromicina es más efectiva contra los complejos aislado in vitro de Mycobacterium avis que la droga madre.

El significado clínico de esta actividad contra Mycobacterium avium es desconocido.

La claritromicina se mostró activa contra la mayoría de los siguientes microorganismos tanto in vitro como en infecciones clínicas como las que aparecen en INDICACIONES Y USOS.

### **Helicobacter**

Helicobacter pylori

Algunos cultivos de Helicobacter pylori obtenidos de pacientes tratados con claritromicina más omeprazol, demostraron un incremento en claritromicina MIC, indicando una reducción en la susceptibilidad y un incremento en la resistencia.

En los dos tratamientos clínicos con claritromicina más omeprazol, 104 pacientes tuvieron H. pylori aislado y se determinó claritromicina MIC pre-tratamiento.

De estos pacientes, 4 pacientes tuvieron resistencia, 2 pacientes tuvieron resistencia con susceptibilidad intermedia y 98 tuvieron resistencia con susceptibilidad. De los pacientes con susceptibilidad H.pylori pretratamiento, a 72 pacientes se les erradicó el microorganismo y 26 pacientes presentaron H.pylori post tratamiento.

Los seis pacientes con resistencia o resistencia H.pylori pre-tratamiento tuvieron resistencia aislada post-tratamiento. La resistencia emergente a la claritromicina, no fue determinada por el régimen de claritromicina más citrato de ranitidina bismuto, porque no hubo pacientes que mostraran el H pylori aislado en pruebas de susceptibilidad pre y pos tratamiento.

No se ha comprobado durante tratamientos clínicos o estudios in vitro, que el citrato de ranitidina bismuto pueda tanto disminuir o incrementar la resistencia a la claritromicina.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero su significado clínico es desconocido. La claritromicina exhibe in vitro actividad contra la mayoría de los siguientes microorganismos; sin embargo la seguridad y efectividad de la claritromicina al tratar infecciones clínicas se debe a que estos microorganismos no han sido establecidos en tratamientos adecuados y bien controlados.

### **Microorganismos Aerobicos Gram-positivos**

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Groups C.F.G)

Viridans group streptococci

Staphilococcus aureus

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 13916

Página 27 de 96

Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes

**Microorganismos Aerobicos Gram negativos**

Bordetella pertussis  
Campylobacter jejuni  
Legionella pneumophila  
Neisseria gonorrhoeae  
Pasteurella multocida  
Haemophilus influenzae  
Moraxella catarrhalis

**Otros microorganismos**

Chlamydia trachomatis  
Mycoplasma pneumoniae  
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

**Microorganismos anaeróbicos Gram positivos.**

Clostridium perfringens  
Prptococcus niger.  
Propionibacterium acnes

**Microorganismos anaeróbicos gram negativos.**

Prevotella melaninogénica

**Mycobacteria**

Complejo que contiene:  
Mycobacterium avium  
Mycobacterium intracellulare

La producción betalactámica no debería tener efecto sobre la actividad de la claritromicina.

**NOTA:** La mayoría de las cepas de stafilococos resistentes a la meticilina y a la cloxacilina son resistentes a la claritromicina. Se demostró que la claritromicina es activa contra la mayoría de las cepas helicobacter pylori in vitro y en infecciones clínicas, cuando se combina con omeprazol o citrato de ranitidina bismuto.

**Test de susceptibilidad (excluser) de microbacteria y helicobacteria**

**Técnica de dilución**

Métodos cuantitativos se usan para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC's). Estos MIC's proveen de susceptibilidad de bacteria a los componentes antimicrobianos. Los MIC's se deberían determinar por métodos estandarizados. Estos se basan en métodos de dilución o el equivalente, con concentraciones inocuas y concentraciones de claritromicina en polvo. Los valores MIC deberían ser interpretados según el siguiente criterio:

MIC (µg/ml)	Interpretación
≤ 2.0	Susceptible
4.0	Intermedio
≥ 8.0	Resistente

IF-2019-70950269-INCORNSDGA#ANMAT  
 LABORATORIOS DUNCORNS  
 ADRIANA PEREZ  
 DIRECTORA TECNICA  
 M.N. 13916  
 Página 28 de 96

Un reporte de susceptibilidad indica que es probable que la patogenia se inhiba si el componente antimicrobiano en sangre alcanza concentraciones usualmente factibles.

Un reporte de Intermedio, indica que el resultado debería ser considerado equivocado, y si el microorganismo no es completamente susceptible a drogas clinicamente viables, el test debería ser repetido. Esta categoría implica un posible uso clínico en partes del cuerpo donde la droga esta fisiológicamente concentrada o en situaciones donde se puede usar dosages altos de la droga.

Esta categoría también proporciona un (buffer zone) la cual previene pequeños factores técnicos que pudieran aparecer y evitar causar discrepancias en las interpretaciones.

Un reporte de Resistente, indica que es probable que la patogenia se inhiba, si el componente antimicrobiano en sangre alcanza concentraciones usualmente factibles se debería usar otra terapia.

Los procedimientos de las pruebas de susceptibilidad requieren del uso de microorganismos de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos del laboratorio. La claritromicina standard en polvo debería proveer de los siguientes:

Microorganismo	MIC (µg/ ml)
S. aureus ATCC 29213	0.12 a 0.5

**Técnica de difusión**

Los métodos que requieren de medidas de diámetros, también proveen los valores de susceptibilidad de la bacteria a los componentes antimicrobianos.

Este procedimiento estandarizado requiere del uso de concentraciones inocuas estandarizadas. Usa discos de papel impregnado con 15-ug claritromicina para testear la susceptibilidad de los microorganismos.

Los reportes de este tipo de pruebas deberían ser interpretados siguiendo el siguiente criterio:

Zona diámetro (mm)	Interpretación
➤ ≥18	Susceptible (S)
➤ 14 a 17	Intermedio (I)
➤ ≤13	Resistente (R)

Esta interpretación se debería tener en cuenta para resultados donde se usan técnicas de dilución. La interpretación involucra la relación del diámetro obtenido en el disco de la prueba con el MIC de claritromicina. Sin embargo, los métodos estandarizados de difusión para pruebas de rutina de susceptibilidad realizadas in vitro donde se usa discos de claritromicina 15 µg, no miden la actividad aditiva antimicrobiana del metabolito 14 OH y de esta manera puede desestimar la actividad potencial de la droga contra Haemophilus influenzae.

Como con las técnicas de dilución, los métodos de difusión requieren de microorganismos de control de laboratorio que son usados para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Para la técnica de difusión, el disco de claritromicina 15 µg debería proveer de los siguientes:

Microorganismo	Diámetro
S.aureus ATCC 25923	26 a 32

#### **Actividad de la claritromicina in vitro contra micobacteria:**

Se ha demostrado actividad de la claritromicina in vitro contra microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* aislado en pacientes portadores y no portadores de HIV.

Varias metodologías in vitro empleando medios sólidos o líquidos en diferentes pH's, con o sin ácido albumino dextrose-catalase, han sido usadas para determinar los valores de claritromicina MIC para especies micobacteriales.

En general, los valores MIC decrecen más de 32 veces mientras el pH de Middlebrook 7H12 en medio líquido, aumenta de 5.0 a 7.4.

En un pH 7.4 los valores determinado con Mueller-Hinton fueron 4 a 8 veces doble más alto que aquellos observados con Middlebrook 7H12. La utilización de (ácido oleico albumin dextrose-catalase) en estos ensayos fue para alterar los valores MIC.

La actividad de la claritromicina contra 80 MAC aislados de pacientes con SIDA y 211 MAC aislados de pacientes sin SIDA, fue evaluada usando un método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor MIC de  $< 4.0 \mu\text{g/mL}$  en el 81% y 89% respectivamente de los MAC aislados con y sin SIDA.

El 12 % de las aislaciones sin SIDA tuvieron un valor MIC de  $\leq 0,5 \mu\text{g/ ml}$ .

También se evaluó actividad de claritromicina contra microorganismos *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio utilizando el método de dilución agar con 7H10 media, 3 de las 30 aislaciones clínicas tuvieron un MIC de  $2,5 \mu\text{g/ ml}$ . La claritromicina inhibió todas las aislaciones en  $> 10.0 \mu\text{g/ ml}$ .

#### **Prueba de susceptibilidad para el Complejo *Mycobacterium avium*.(MAC)**

Las técnicas de difusión y dilución para probar la susceptibilidad contra las bacterias gram-positivo y gram-negativo, no deberían ser usadas para determinar los valores MIC contra las micobacterias. Los métodos de prueba de susceptibilidad y productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar los valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) contra organismos del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) no han sido estandarizados o revalidados.

Los valores de claritromicina MIC variarán dependiendo de la prueba de susceptibilidad, del método empleado, la composición y el pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales.

(Breakpoints) para determinar si las aislaciones de *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracelular* son resistentes o susceptibles a la claritromicina no han sido establecidos.

#### **Actividad de la claritromicina in vitro contra *Helicobacter pylori*:**

La claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra *Helicobacter pylori* aislada en pacientes con úlcera duodenal.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
 LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
 ADRIANA PEREZ  
 Página 30  
 LABORATORIO TECNICA  
 M.N. 13916

Los métodos de pruebas de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar concentraciones inhibitorias mínimas (MIC's), no han sido estandarizados, reconocidos o aprobados para testear el H. pylori. Los valores MIC y los tamaños de zona variarán dependiendo de la metodología de la prueba empleada, del medio, los aditivos de crecimiento, pH, fase de crecimiento, atmósfera de incubación y tiempo.

**Prueba de susceptibilidad para el Helicobacter pylori**

Los métodos de prueba de susceptibilidad y los productos de diagnóstico actualmente disponibles para determinar concentraciones inhibitoria mínimas (MIC's) y tamaños de zonas no han sido estandarizados o aprobados para testear los microorganismos del H. pylori.

Los valores MIC aislados de H. pylori juntados durante los dos ensayos clínicos evaluando claritromicina más omeprazol, fueron determinados por metodología MIC de microdilución en caldo. Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos de la claritromicina más omeprazol mostraron una distribución diferente bimodal de susceptibilidad y resistencia. Si la metodología de microdilución en caldo publicada en Hachem, es usada y los siguientes valores tentativos son empleados, habría una razonable coorrelación entre los resultados MIC y el resultado clínico y microbiológico para pacientes tratados con claritromicina más omeprazol.

MIC (µg/mL)	Interpretación
≤0,06	Susceptible (S)
0.12 a 2.0	Intermedio (I)
≥ 4	Resistente (R)

Estos valores no deberían ser usados para interpretar resultados obtenidos usando métodos alternativos.

**INDICACIONES Y USOS**

Kailasa comprimidos recubiertos y Kailasa polvo para reconstituir están indicados para el tratamiento de infecciones grave a moderadas causadas por resistencia susceptible de los microorganismos designados en las siguientes condiciones:

**Adultos:**

Faringitis y Tonsilitis debido a Streptococcus pyogenes. Comunmente la droga elegida en el tratamiento y prevención de infecciones streptococcal y la profilaxis de fiebre reumática es penicilina administrada tanto por vía intramuscular como por vía oral.

La claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de S.pyogenes de (nasopharynx); sin embargo no hay datos que establezcan la eficacia de la claritromicina en la prevención de fiebre reumática.

Sinusitis maxilar aguda, debido a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, o Streptococcus pneumoniae.

Exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica debido a Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, o Streptococcus pneumoniae.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCE  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

Neumonía debido a Mycoplasma , Streptococcus pneumoniae o Chlamydia pneumoniae

Infecciones estructurales de la piel debido a Staphylococcus aureus, o Streptococcus pyogenes (Abscesos usualmente requieren de drenaje quirúrgico.

Infecciones micobacteriales diseminadas debido a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

Kailasa comprimidos recubiertos en combinación con omeprazol o citrato de ranitidina bismuto está indicado para el tratamiento de pacientes con úlcera duodenal asociada con infección H. pylori. Se demostró que la erradicación de H. pylori reduce el riesgo de úlcera duodenal recurrente. En pacientes donde falla la terapia, debería realizarse la prueba de susceptibilidad. Si la resistencia es demostrada, se recomienda terapias alternativas. (Para información sobre desarrollo de resistencia ver Microbiología)

**Niños:**

Faringitis y Tonsilitis debido a Streptococcus pyogenes.

Neumonía debido a Mycoplasma Neumoniae, Streptococcus pneumoniae, o Chlamydia pneumoniae (TWAR).

Sinusitis maxilar aguda debido a Haemophilus influenzae, Moraxella carrhalis o Streptococcus pneumoniae.

**NOTA:** Para información sobre otitis del oído medio, ver Estudios Clínicos: Otitis del oído medio.

Infecciones micobacteriales diseminadas debido a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare.

**Profilaxis**

Kailasa comprimidos recubiertos y polvo para reconstituir están indicados para prevenir en pacientes HIV positivos con infección avanzada, la enfermedad producida por complejo MAC (Mycobacterium Avium) diseminada.

**DOSIS Y ADMINISTRACION**

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:*

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916



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, ó 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento debe ser interrumpido a los 14 días.

Población pediátrica

La presentación adecuada para los niños, desde los 6 meses, y adolescentes menores de 12 años es el polvo para reconstituir.

*Instrucciones de constitución*

La tabla indica el volumen de agua para agregar

Total volumen después de la constitución	Concentración de Claritromicina después de la constitución	Cantidad de agua para agregar
50 ml	125 mg/5ml	27 ml
100 ml	125 mg/5ml	55 ml
50 ml	250 mg/5ml	27 ml
100 ml	250 mg/5ml	55 ml

Agregar la mitad del volumen de la botella de agua y agitar. Agregar el remanente de agua a la botella y agitar. Agitar bien antes de cada uso. Mantener bien cerrada. No refrigerar. Una vez reconstituido, mantener el preparado a 15° a 30 ° C y usar dentro de los 14 días.

La siguiente tabla le proporcionará una guía de dosificación:

Peso corporal (kg)	Edad (años)	Dosis (ml) dos veces al día
8 - 11	1 - 2	2,5
12 - 19	2 - 4	5
20 - 29	4 - 8	7,5
30 - 40 kg	8 - 12	10

*Los niños que pesen menos de 8 kg deben tomar una dosis de 0,3 ml/kg dos veces al día*

**CONTRAINDICACIONES**

Uso concomitante con cisaprida y pimozida.

La claritromicina no deberá administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado, o con antecedentes de arritmia ventricular. IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

Clarithromicina está contraindicada en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a claritromicina, eritromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, para la dosis de 500 mg/día. Todas las demás formulaciones se pueden administrar en esta población de pacientes.
- Pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (congénita o prolongación de QT adquirida y documentada), arritmias cardíacas ventriculares o "torsades de pointes". Se han registrado casos fatales.
- Pacientes que presentan hipopotasemia (riesgo de prolongación del intervalo QT).
- Pacientes que sufren una insuficiencia hepática grave en combinación con una insuficiencia renal.

También está contraindicada la administración concomitante de claritromicina con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida y terfenadina ya que puede producir una prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y "torsades de pointes"
- Ticagrelor o ranolazina.
- Ergotamina o dihidroergotamina, ya que puede provocar toxicidad del cornezuelo de centeno.
- Midazolam oral
- 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. El tratamiento con estos fármacos debe ser interrumpido durante el tratamiento con claritromicina
- Como con otros inhibidores fuertes de la isoforma CYP3A4, la claritromicina no debe ser utilizada en pacientes que estén tomando colchicina

**ADVERTENCIAS**

Clarithromicina no debería ser usada durante el embarazo excepto en circunstancias clínicas donde ninguna terapia alternativa es apropiada. Si el embarazo ocurre mientras se está tomando esta droga, la paciente debería ser notificada del daño potencial al feto.

Clarithromicina ha demostrado efectos adversos en el embarazo y / o desarrollo embrio fetal en monos, ratas, ratones y conejos en dosis que produjeron niveles de plasma 2 a 17 veces los niveles de suero en humanos tratados con la máxima dosis recomendada. (Ver Precauciones) Embarazo.

Colitis pseudomembranosa ha sido reportada con casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo claritromicina, y puede ser suave hasta provocar amenaza de muerte. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacteriales. Los tratamientos con agentes antibacteriales alteran la flora del colon y puede permitir el crecimiento de la clostridia. Hay estudios que indican que una toxina producida por Clostridium difficile es una causa primaria de colitis asociada con antibióticos.

Una vez diagnosticada la colitis pseudomembranosa, deberían tomarse medidas terapéuticas. Casos suaves de colitis pseudomembranosa, generalmente responden con solo interrumpir la droga. En casos moderados a severos, debería considerarse el manejo de fluidos y electrolitos, suplemento proteico, u tratamiento con una droga clínicamente efectiva contra colitis Clostridium difficile.

Se han observado repolarización cardíaca e intervalo QT prolongados, lo cual confiere riesgo de desarrollar arritmia cardíaca y torsade de pointes, en el tratamiento con claritromicina. Por tanto, como las siguientes situaciones pueden conllevar un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluido 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 hipomagnesemia. No debe administrarse claritromicina a pacientes con hipopotasemia
- Pacientes que estén tomando simultáneamente otros medicamentos asociados con la prolongación de QT
- Está contraindicada la administración concomitante de claritromicina junto con cisaprida y pimozida.

## PRECAUCIONES

**General:** Claritromicina es principalmente excretada vía hígado y riñón. Puede ser administrada sin ajustar la dosis a pacientes con deterioro hepático y función renal normal. Sin embargo, en presencia de deterioro renal severo con o sin deterioro hepático, puede ser apropiado bajar la dosis o prolongar los intervalos de dosis. Claritromicina en combinación con citrato de ranitidina bismuto no está recomendada en pacientes con clearance de creatina menor de 25 ml/min. (Ver Dosis y Administración). Claritromicina en combinación con citrato de ranitidina bismuto no debería ser usada en pacientes con historia de porfiria aguda.

Kailasa comprimidos recubiertos y polvo para reconstituir puede ser tomado con o sin las comidas y puede ser tomado con leche. **NO** refrigerar la suspensión.

**Interacciones:** El uso de claritromicina en pacientes que están recibiendo teofilina, puede estar asociado con un aumento de las concentraciones de teofilina sérica.

Monitorear las concentraciones séricas de teofilina debería ser considerado en pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina o con concentraciones base en el punto más alto terapéutico. En dos estudios en los que teofilina fue administrada con claritromicina, (una fórmula de teofilina fue dosificada en 6.5 mg/kg o 12 mg/kg junto con 250 o 500 mg de claritromicina q12h) los niveles de  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el área por debajo de la curva de tiempo de concentraciones séricas (AUC) de teofilina aumentó un 20 %.

La administración concomitante de dosis simples de claritromicina con carbamazepina mostró un aumento de carbamazepina en las concentraciones de plasma. El monitoreo de carbamazepina en niveles de sangre puede ser considerado.

Cuando claritromicina y terfenadina fueron coadministradas, las concentraciones del metabolito ácido activo de la terfenadina fueron 6 veces más altas que los valores observados cuando la terfenadina fue administrada sola. La farmacokinética de la claritromicina y 14 hidroxclaritromicina no fue afectada significativamente por la coadministración de terfenadina, una vez que la claritromicina alcanzó condiciones estables. Administración concomitante de claritromicina con terfenadina está contraindicado. (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

Claritromicina 500mg fue administrada en combinación con Omeprazol 40 mg. cada 8 hs a personas adultas sanas. Los niveles estables de concentración plasmática de Omeprazol aumentaron ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $T_{1/2}$  aumentos de 30%, 89% y 34% respectivamente) por la administración concomitante de claritromicina. El principal valor de pH gástrico fue 5,2 cuando el omeprazol fue administrado solo y 5,7 cuando fue coadministrado con claritromicina.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN SA  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

La coadministración de claritromicina con citrato de ranitidina bismuto dio como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de ranitidina (57%), de concentraciones de bismuto en plasma (48%) y un aumento de concentración plasmática de hidroxclaritromicina de (31%). Estos efectos son clínicamente insignificantes.

La administración simultánea de Claritromicina Duncan comprimidos y zidovudine a pacientes adultos infectados con HIV resulta en la disminución de las concentraciones estables de zidovudine. Cuando 500 mg de claritromicina fueron administrados dos veces al día, la curva de tiempo de concentración sérica de zidovudina fue reducida en un 12 % (n=4). Valores individuales variaron desde un descenso del 34% a un aumento del 14%. De acuerdo a una prueba en 24 pacientes, cuando Claritromicina Duncan comprimidos fueron administrados de dos a cuatro horas antes que zidovudina oral, el nivel de concentración máxima fue incrementado en aproximadamente 4 veces, por cuanto el AUC no fue afectado.

La administración simultánea de Claritromicina Duncan comprimidos y didanosina, a 12 pacientes adultos infectados con HIV no resultó en un cambio significativo estadísticamente para la farmacokinética de la didanosina.

La administración concomitante de fluconazol 200 mg diarios y claritromicina 500 mg, dos veces diarias a 21 voluntarios condujo a aumentos de  $C_{min}$  y AUC del 33% y 18% respectivamente. Las concentraciones de 14 hidroxclaritromicina no fueron afectadas significativamente por la administración concomitante de fluconazol. Reportes espontáneos en el período post-venta sugieren que la administración concomitante de claritromicina con anticoagulantes puede potenciar los efectos del anticoagulante oral. Los tiempos de la protombina deberían ser monitoreados, mientras los pacientes están recibiendo claritromicina y anticoagulantes simultáneamente.

Se han reportado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que estaban recibiendo claritromicina y digoxina simultáneamente. Algunos pacientes han mostrado signos clínicos compatibles con la toxicidad de la digoxina incluyendo arritmias. Los niveles de digoxina sérica deberían ser cuidadosamente monitoreados mientras los pacientes están recibiendo digoxina y claritromicina simultáneamente. Las siguientes interacciones no han sido reportadas en ensayos clínicos con la claritromicina; sin embargo ha sido observada con eritromicina y/o con claritromicina.

El uso concurrente de eritromicina o claritromicina y ergotamina o dihidroergotamina ha sido asociado en algunos pacientes con toxicidad aguda asociada a una sobredosis de alcaloides del tipo ergotamina.

Se reportó que la eritromicina disminuye el clearance del triazolam y de esta manera puede incrementar su efecto farmacológico. Hay reportes sobre las interacciones y efectos CNS (somnia y confusión) con el uso concomitante de claritromicina y triazolam. Hubo reportes de una interacción entre eritromicina y astemizol, resultando en la prolongación QT y torsades de pointes. La administración concomitante de eritromicina y astemizol está contraindicada. Como la claritromicina es también metabolizada por el citocromo P450, la administración concomitante de claritromicina con astemizol no está recomendada. El uso de eritromicina y claritromicina en pacientes que estén tomando drogas metabolizadas por el citocromo P450 puede estar asociado con elevaciones en los niveles séricos de estas otras drogas.

Hubo reportes de interacciones de eritromicina y/o claritromicina con CLARITROMICINA, ciclosporina, alfentanilo, carbamazepina, lovastatin, bromacriptina, valproato, terfenadina, cisoprida, pimazida y astemizol. Las concentraciones séricas de drogas metabolizadas por el citocromo P450 deberían ser monitoreadas muy de cerca en pacientes que reciben corrientemente estas drogas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad.

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

Las siguientes pruebas de mutagénesis han sido conducidas con claritromicina:

- Prueba de microsomas
- Prueba de frecuencia de mutación bacterial inducida
- Prueba de error de cromosoma in vitro.
- Prueba de síntesis de ADN en el hepatocrito de la rata
- Prueba de Linfoma en el ratón.
- Prueba de micronúcleos en el ratón

Todas las pruebas dieron resultados negativos excepto la prueba de error de cromosoma in vitro la cual fue debilmente positiva en una prueba y negativa en otra.

Además, una prueba de mutación reversa bacterial fue realizada en metabolitos de claritromicina con resultados negativos.

Estudios sobre fertilidad y reproducción, han mostrado que dosis diarias de más de 160mg. por día (1.3 la dosis máxima recomendada en humanos basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a ratas de ambos sexos, no causaron efectos adversos en la fertilidad, parturición, o número y viabilidad de hijos. Los niveles de plasma en ratas después de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día, fueron dos veces los niveles séricos humanos. En estudios con monos con 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día los niveles de plasma fueron 3 veces los niveles séricos humanos.

Cuando se da 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día, (2.4 veces de las dosis máximas recomendadas basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) la claritromicina mostró producir pérdida de embriones en los monos. Este efecto ha sido atribuido a la marcada toxicidad maternal de la droga en esta dosis alta.

En los conejos, la pérdida fetal ocurre con dosis intravenosa de 33  $\text{mg}/\text{m}^2$ . No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la claritromicina.

#### **Embarazo: Efectos teratogénicos.**

Cuatro estudios de teratogenicidad en ratas (tres con dosis oral y una con dosis intravenosa por encima de 160 $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante el período de mayor organogénesis), y dos en conejos en dosis orales de más de 125  $\text{mg}/\text{kg}$  por día (aproximadamente 2 veces la máxima recomendada en humanos basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o dosis intravenosas de 30  $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante los días de gestación 6 a 18 fallaron al demostrar cualquier teratogenicidad de la claritromicina. Dos estudios adicionales en diferente raza de ratas, en dosis similares y similares condiciones, demostraron una baja incidencia en anomalía cardiovascular en dosis de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día administradas durante los días 6 a 15 de la gestación. Los niveles de plasma después de 150  $\text{mg}/\text{kg}$  por día fueron 2 veces los niveles séricos humanos. Cuatro estudios en ratones revelaron una variable incidencia en la fisura palatina después de dosis de 1000 $\text{mg}/\text{kg}$  por día (2 y 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos respectivamente) durante los días 6 a 15 de gestación. La fisura de paladar fue también visto en 500  $\text{mg}/\text{kg}$  por día. La exposición a 1000  $\text{mg}/\text{kg}$  resultó en niveles de plasma 17 veces los niveles humanos. En monos, una dosis oral de 70  $\text{mg}/\text{kg}$  por día (aproximadamente la recomendada en humanos) produjo retardo en el crecimiento fetal en niveles de plasma que eran 2 veces los niveles séricos humanos. No hay estudios suficientes sobre mujeres embarazadas. La claritromicina debería ser usada en embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. (Ver ADVERTENCIAS)

#### **Lactancia:**

No se sabe si la claritromicina es excretada en la leche materna. Se sabe que la claritromicina es excretada en la leche de animales lactantes y que otras drogas de esta clase son excretadas en leche humana.

**Uso Pediátrico:**

La seguridad y efectividad de la claritromicina en chicos menores de 6 meses, no ha sido establecida. La seguridad de la claritromicina no ha sido estudiada en pacientes MAC menores de 20 meses. Los animales neonatales y juveniles toleraron la claritromicina en forma similar a la de los animales adultos. Animales jóvenes fueron ligeramente intolerantes a dosificaciones sutiles y reducciones sutiles en eritrocitos, plaquetas y leucocitos pero fueron menos sensibles a la toxicidad en el hígado, riñón, genitales y timo

**Uso geriátrico:**

En un estudio realizado a personas de entre 65 y 81 años quienes recibieron dosis de 500 mg cada 12 horas, las concentraciones séricas máximas y el área por debajo de la curva de claritromicina y 14 OH claritromicina aumentaron en comparación con aquellas observadas en sujetos jóvenes sanos. En ensayos clínicos, los pacientes mayores no tuvieron un aumento en la incidencia de casos adversos cuando se los comparó con los más jóvenes. Ajuste de dosis debería ser considerada en pacientes mayores con trastornos renales severos.

**REACCIONES ADVERSAS**

**a. Resumen del perfil de seguridad**

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.

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

**b. Resumen tabulado de las reacciones adversas**

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

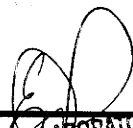
Las reacciones consideradas como al menos posiblemente relacionadas con claritromicina se clasifican por sistemas orgánicos y frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia post comercialización; no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

Sistema orgánico	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100 < 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1,000 < 1/100$	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

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS DUNCAN SA  
 PATRIANA DE  
 DIRECTORA TECNICA  
 M.N. 13016

Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, ensueños, manía
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea,	Mareo, somnolencia, 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', palpitaciones	Torsades de pointes', taquicardia ventricular', fibrilación ventricular
Trastornos vasculares				Hemorragia'
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales		Diarrea', 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-glutamilttransferasa	Insuficiencia hepática', ictericia hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, hiperhidrosis	Prurito, urticaria	Índrome de Stevens-Johnson', necrólisis epidérmica tóxica', erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné, pustulosis exantemática

  
 LABORATORIOS CLINICOS  
 ADRIANA...  
 DIRECTORA GENERAL  
 M.N. 13916

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

				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, dolor, escalofríos, fatiga, astenia, torácico,	
Exploraciones complementarias			Aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica	Aumento de la razón normalizada internacional, prolongación del tiempo de protrombina, color anormal de la orina

Ver sección a)

Ver sección c)

**c. Descripción de reacciones adversas específicas**

En algunos de los casos de rabdomiolisis, se administró claritromicina de manera concomitante con estatinas, fibratos, colchicina o allopurinol

Se han obtenido en las etapas post comercialización casos 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 monitorización del paciente por el aumento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Población especial: Reacciones adversas en pacientes inmunocomprometidos (ver sección e)

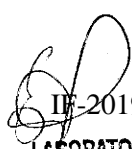
**d. Poblaciones pediátricas**

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 la presentación polvo para reconstituir de claritromicina. No hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación para el uso de la formulación de claritromicina IV en pacientes menores de 18 años de edad.

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

**e. Otras poblaciones especiales**

*Pacientes inmunocomprometidos*

  
 IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT  
 LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
 ADRIANA PEREZ  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 Página 13 de 16



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 de los signos subyacentes debidos al SIDA o a enfermedades 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 ó 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.

### **SOBREDOSIFICACION**

En caso de sospechar una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o a los siguientes centros para el tratamiento de sobredosificación:

#### **Centro de Intoxicaciones:**

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

### **RECORDATORIO**

**“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas”.**

### **CONSERVACION**

Conservar en ambiente fresco y seco, preferiblemente entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

**Certificado N°: 48.885**

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

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
Pagina ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

39

**PRESENTACION**

Kailasa comprimidos recubiertos: 250 mg y 500 mg  
Envases conteniendo 16, 20, 24, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso Hospitalario exclusivo.

Kailasa polvo para reconstituir: 125 y 250 mg / 5 ml  
En envases conteniendo 1 Frasco para preparar 15, 30, 60, 90, 100 y 120 ml y envases por 25 y 100 Frascos para Uso exclusivo de hospitales

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Certificado N°: 48.885

Laboratorios DUNCAN S.A.  
Director Técnico: Adriana Pérez - Farmacéutica

LABORATORIOS DUNCAN S.A.  
ADRIANA PEREZ  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 13916

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE  
KAILASA**

- (Claritromicina 250 mg, comprimidos recubiertos)
- (Claritromicina 500 mg, comprimidos recubiertos)
- (Claritromicina 125 mg / 5 ml, polvo para reconstituir)
- (Claritromicina 250 mg / 5 ml, polvo para reconstituir)

**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, farmacéutico o enfermero.
- 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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

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

**Composición:**

Fórmula cuali-cuantitativa

**Comprimidos recubiertos 250 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Claritromicina ..... 250 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estarato de Magnesio, Povidona , Propilenglicol, Dióxido de silicio, Acido sorbico, Monoleato de polioxietilen-sorbitan, Acido esteárico, Dióxido de titanio, c.s.

**Comprimidos recubiertos 500 mg**

Cada comprimido recubierto contiene

Claritromicina ..... 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Almidon de maíz, Povidona (PVP K30), Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa viscosidad 5, Talco, Dióxido de titanio, Propilenglicol, Amarillo quinolina laca alumínica, c.s.

**Polvo para reconstituir 125 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 2, 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato , Acido cítrico, Maltodextrina, Sorbato de potasio, Povidona, Dióxido de silicio, Dióxido de titanio, Goma xantana , Sucrosa, Sabor frutal, csp100 g

**Polvo para reconstituir 250 mg/5 ml**

Cada frasco de polvo para reconstituir contiene:

Claritromicina ..... 5 g

Excipientes: Hidroxipropilmetil celulosa ftalato, Acido cítrico , Maltodextrina , Sorbato de potasio,

IF-2019-70950269-APN-DGA#ANMAT

  
**LASERBATORIOS DUNCAN S.A.**  
**ADRIANA PEREZ**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**M.N. 13916**



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSP EX-2019-70679423-APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 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: 2019.09.04 08:21:44 -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: 2019.09.04 08:21:45 -03'00'