



KLARICID
claritromicina
Grânulo
25 mg/mL e 50 mg/mL



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KLARICID®
claritromicina

APRESENTAÇÕES

KLARICID® (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica **25 mg/mL (equivalente a 125mg/5mL) ou 50 mg/mL (equivalente a 250 mg/5mL)**: frasco contendo claritromicina na forma de grânulos com marcação para acréscimo de água filtrada ou fervida e resfriada o suficiente para formar 60 mL de suspensão, adaptador e seringa dosadora para administração oral.

VIA ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Após a reconstituição de **KLARICID®** (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica 25 mg/mL, cada 1 mL da suspensão conterá:

claritromicina..... 25 mg

Excipientes: ácido cítrico, dióxido de titânio, sacarose, sorbato de potássio, goma xantana, maltodextrina, sabor ponche frutas, dióxido de silício e água.

Após a reconstituição de **KLARICID®** (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica 50 mg/mL, cada 1 mL da suspensão conterá:

claritromicina 50 mg

Excipientes: ácido cítrico, dióxido de titânio, sacarose, sorbato de potássio, goma xantana, maltodextrina, sabor ponche frutas, dióxido de silício e água.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KLARICID® (claritromicina) é destinado ao tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e infecções de pele e tecidos moles causadas por todos os micro-organismos sensíveis a claritromicina. Também é destinado para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas produzidas por *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium intracellulare*, e infecções localizadas causadas por *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ou *Mycobacterium kansasii*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Na otite média aguda

A claritromicina é efetiva contra os principais patógenos responsáveis pela otite média. Ela apresenta altas concentrações nos fluidos do ouvido médio, não é afetada pelas betalactamases e não induz a produção de betalactamases. Dois estudos randomizados compararam a claritromicina suspensão com outros antibióticos. O primeiro estudo randomizado mono cego comparou a eficácia de claritromicina suspensão (7,5 mg/kg duas vezes ao dia) e cefuroxima axetil (10 a 15 mg duas vezes ao dia) por 7 dias em crianças. O sucesso clínico foi observado em 96% do grupo claritromicina suspensão versus 94% do grupo cefuroxima acetil. A claritromicina foi altamente efetiva e bem tolerada no tratamento de otite média em crianças e comparável a cefuroxima acetil durante 7 dias. O segundo estudo randomizado monocego comparou a eficácia de claritromicina suspensão e amoxicilina clavulanato no tratamento da otite média aguda em crianças. A cura clínica foi observada em 90% do grupo claritromicina e 92% do grupo amoxicilina clavulanato (p=0,681). A diarreia ocorreu em 12% do grupo claritromicina e 32% do grupo amoxicilina clavulanato (p<0,001). Os autores concluíram que a claritromicina suspensão oral é comparável a amoxicilina clavulanato no tratamento da otite média aguda em crianças, e melhor tolerada devido a menor incidência de eventos adversos gastrointestinais.

Faringoamigdalite por *Streptococcus*

A erradicação bacteriológica é o “endpoint” primário do tratamento da faringoamigdalite. Os estudos apresentados na Tabela abaixo evidenciaram que a taxa erradicação bacteriológica ocorreu 88 a 95% e foi similar ou estatisticamente superior as drogas comparativas (penicilina oral, azitromicina, amoxicilina).

Referência	Grupos de tratamento	Cura ou sucesso clínico		Erradicação bacteriológica	
		Claritromicina %	Comparador %	Claritromicina %	Comparador %
Still et al (2003)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 10 dias (n=176) vs penicilina 13,3 mg/kg duas vezes ao dia por 10 dias (n=191)	96	94	92	81
Kearsley et al. (1997)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 7 dias (n=98) vs amoxicilina	98	97	88	86



	125-250 mg/kg duas vezes ao dia por 7 dias (n=91)				
Venuta et al. (1996)	Clarithromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 10 dias (n=63) vs azitromicina 10 mg/kg 1 vezes ao dia por 3 dias (n=74)	97	96	95	95
McCarty et al. (2000)	Clarithromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 5 dias (n=268) vs penicilina 13,3 mg/kg 2 vezes ao dia por 10 dias (n=260)	97	94	94	78

Outras infecções

A claritromicina também está indicada para sinusite aguda, infecções de pele e tecidos moles, pneumonia e infecções por micobactérias disseminadas e comparada a eritromicina acarreta menor incidência de eventos adversos gastrointestinais, menor taxa de descontinuação de tratamento causada pelos efeitos adversos e menor potencial de interação medicamentosa. No tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* é uma das drogas que compõe o esquema clássico (inibidor de bomba-amoxicilina-claritromicina) ou quádruplo (associado a bismuto).

Referências Bibliográficas

- Aspin MM, Hoberman A, McCarty J, McLinn SE, Aronoff S, Lang DJ, Arrieta A, et al. "Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children": J Pediatr. 1994, 125(1):136-41.
- Anzueto A, Norris S, et al. "Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance": Int J Antimicrob Agents. 2004, 24(1):1-17.
- Baquero-Artigao F. "Pediatric infections caused by nontuberculous mycobacteria": An Pediatr (Barc). 2005, 62(5): 458-66.
- Kafetzis DA et al. "Comparison of efficacy and tolerability of clarithromycin suspension and cefuroxime in the treatment of acute otitis media in pediatric patients": Clin Drug Invest. 1997; 14(3): 192-99.
- Kearsley NL, Campbell A, Sanderson AA, Weir RD, Kamdar MK, Coles SJ, et al. "Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children pharyngitis and/or tonsillitis": Br J Clin Pract. 1997, 51:133-7.
- Klein JO. "History of macrolide use in pediatrics": Pediatr Infect Dis J. 1997; 16(4): 427-31.
- McCarty J, Hedrick JA, Gooch WM, et al. "Clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis". Adv Ther. 2000, 17:14-26.
- Songur Y, Senol A, Balkarli A, Cerci S, et al. "Triple or quadruple tetracycline based therapies versus standard triple treatment for Helicobacter pylori treatment". Am J Med Sci. 2009; 338(1): 50-3.
- Still JG, Hubbard WC, Poole JM, Sheaffer CI, Chartrand S, Jacobs R et al. "Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies". Pediatr Infect Dis J. 1993;12 (Suppl 3):S134-41.
- Venuta A, Laudizi L, Beverelli A, Bettelli F, Milioli S, Garetti E et al. "Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children". J Int Med Res. 1998; 26:152-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Microbiologia

A claritromicina exerce sua ação antibacteriana através de sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.

A claritromicina apresenta excelente atividade *in vitro* tanto contra cepas padronizadas de bactérias quanto contra bactérias isoladas na clínica. A claritromicina é altamente potente contra uma grande variedade de organismos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina geralmente são uma diluição log₂ mais potente do que as CIMs da eritromicina.

Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter pylori*. Esta atividade é maior em pH neutro do que em pH ácido. Dados *in vitro* e *in vivo* mostram que este antibiótico apresenta atividade contra espécies de micobactérias clinicamente significativa. Os dados *in vitro* indicam que espécies de Enterobacteriaceae e de pseudomonas e outros bacilos gram-negativos não fermentadores de lactose não são sensíveis à claritromicina.

A claritromicina tem se mostrado ativa contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Micro-organismos gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.



Micro-organismos gram-negativos aeróbios: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Outros micro-organismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Micobactérias: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC) consistindo de: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*.

A produção de betalactamase não deve apresentar efeitos sobre a atividade da claritromicina.

NOTA: a maioria das cepas de estafilococos resistentes à meticilina e à oxacilina são resistentes a claritromicina.

Helicobacter: *Helicobacter pylori*: em culturas realizadas antes do tratamento, o *H. pylori* foi isolado e as CIMs da claritromicina foram determinadas em 104 pacientes. Destes, quatro pacientes apresentavam cepas resistentes, dois apresentavam cepas com sensibilidade intermediária e 98 apresentavam cepas sensíveis.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas seu significado clínico é desconhecido. A claritromicina apresenta atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas devido a esses micro-organismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

Micro-organismos gram-positivos aeróbios: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (Grupo C, F e G), *Streptococcus viridans*.

Micro-organismos gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Micro-organismos gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Micro-organismos gram-negativos anaeróbios: *Bacteroides melaninogenicus*.

Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Campilobacter: *Campylobacter jejuni*.

O principal metabólito da claritromicina em humanos e outros primatas é o metabólito microbiologicamente ativo 14-OH-claritromicina. Este metabólito é tão ativo quanto, ou 1 a 2 vezes menos ativo do que a substância-mãe para a maioria dos micro-organismos, exceto contra o *H. influenzae* contra o qual é duas vezes mais ativo. A substância-mãe e o metabólito 14-OH exercem tanto atividade aditiva quanto efeito sinérgico sobre o *H. influenzae in vitro e in vivo*, dependendo da cepa bacteriana.

A claritromicina se mostrou duas a dez vezes mais ativa do que a eritromicina em vários modelos experimentais em animais. Foi demonstrado, por exemplo, que ela é mais ativa do que eritromicina em infecções sistêmicas, em abscessos cutâneos e infecções do trato respiratório em camundongos, causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*. Em cobaias com infecção por *Legionella*, este efeito foi mais pronunciado; uma dose intraperitoneal de 1,6 mg/kg/dia de claritromicina foi mais efetiva do que 50 mg/kg/dia de eritromicina.

Testes de sensibilidade

Os métodos quantitativos que requerem medida dos diâmetros das zonas fornecem estimativas mais precisas da sensibilidade antibiótica. Um procedimento recomendado utiliza discos impregnados com 15 mcg de claritromicina para testar a sensibilidade (teste de difusão de Kirby-Bauer); as interpretações correlacionam o diâmetro das zonas do disco de teste com os valores das CIMs para a claritromicina. As CIMs são determinadas pelo método de diluição em caldo ou ágar. Com este procedimento, um relatório do laboratório de “sensível” indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um relatório de “resistente” indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um relatório de “sensibilidade intermediária” sugere que o efeito terapêutico da substância pode ser duvidoso ou que o organismo poderia ser sensível se fossem utilizadas doses maiores (este último também é referido como “moderadamente sensível”).

Farmacocinética

Absorção

Estudos iniciais de farmacocinética foram obtidos com a claritromicina na forma farmacêutica de comprimidos. Esses dados indicaram que a absorção é rápida pelo trato gastrointestinal e a biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 50mg de claritromicina é de aproximadamente 50%. Tanto o início da absorção quanto a formação do metabólito 14-OH-claritromicina foram levemente retardados na presença de alimento, mas a biodisponibilidade não foi afetada na administração do medicamento no estado de jejum.

Distribuição, Biotransformação e Eliminação

Estudos *in vitro* mostraram que a média de ligação protéica da claritromicina no plasma humano foi de 70% a concentrações clinicamente relevantes de 0,45 a 4,5 mcg/mL.

Indivíduos normais

A biodisponibilidade e farmacocinética de **KLARICID**[®] (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica foram investigadas em adultos e pacientes pediátricos. Um estudo de dose única em adultos mostrou que a biodisponibilidade da formulação pediátrica é equivalente ou levemente maior que a biodisponibilidade do comprimido (dosagem de 250mg). Assim como no comprimido, a administração da suspensão pediátrica com alimentos leva a um discreto retardo no início da absorção, mas não afeta a biodisponibilidade total da claritromicina. A C_{max} , ASC (área sob a curva) e o $T_{1/2}$ da claritromicina suspensão foram de 0,95mcg/mL, 6,5mcg hr/mL e 3,7 horas respectivamente, enquanto que, para a forma farmacêutica de comprimidos 250mg foram 1,10mcg/mL, 6,3mcg hr/mL e 3,3 horas, respectivamente.

Em um estudo de dose múltipla em adultos, no qual foram administrados 250mg de **KLARICID**[®] (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica a cada 12 horas, o “steady-state” foi alcançado após a quinta dose. Os parâmetros farmacocinéticos após a quinta dose foram: C_{max} 1,98 mcg/mL, ASC 11,5 mcg hr/mL, T_{max} 2,8 horas e $T_{1/2}$ 3,2 horas para a claritromicina e 0,67; 5,33; 2,9 e 4,9 respectivamente, para o metabólito 14-OH-claritromicina.

Em indivíduos saudáveis em jejum, o pico de concentração sérica foi atingido 2 horas após a ingestão da dose oral. Com a dose duas vezes ao dia, sendo administrado um comprimido de 250 mg a cada 12 horas, o pico de concentração sérica de claritromicina no “steady-state” foi alcançado em 2 a 3 dias e foi de, aproximadamente, 1 mcg/mL. O pico de concentração sérica correspondente à dose de 500 mg administrada a cada 12 horas, foi de 2 a 3 mcg/mL.



A meia-vida de eliminação da claritromicina foi em torno de 3 a 4 horas para o comprimido de 250 mg administrado a cada 12 horas e aumentou para 5 a 7 horas quando foram administrados 500 mg a cada 12 horas. O metabólito principal, 14-OH-claritromicina, alcança um pico de concentração no “steady-state” de aproximadamente 0,6 mcg/mL e a meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas depois da administração de 250 mg a cada 12 horas. Com a dose de 500 mg a cada 12 horas, o pico de concentração no “steady-state” do 14-OH-claritromicina é discretamente mais alto (até 1mcg/mL), e a meia-vida de eliminação é em torno de 7 horas. Com esta dose, o “steady-state” deste metabólito é alcançado em 2 ou 3 dias.

Aproximadamente 20% da dose oral de 250 mg de claritromicina administrada a cada 12 horas é excretado na urina de forma inalterada. Para a dose de 500 mg administrada a cada 12 horas, a excreção na urina na forma inalterada é de aproximadamente 30%. No entanto, o clearance renal da claritromicina é relativamente independente da dose e se aproxima do índice regular de filtração glomerular. O principal metabólito encontrado na urina é a 14-OH-claritromicina, o qual responde por 10 a 15% adicionais, tanto para doses de 250 mg ou 500 mg, administradas a cada 12 horas.

Pacientes

A claritromicina e seu metabólito 14-OH são facilmente distribuídos nos tecidos e fluidos corporais. A concentração nos tecidos é normalmente maior que a concentração sérica. Exemplos de concentrações séricas dos tecidos e fluidos corporais são apresentados abaixo:

Concentração (após 250 mg a cada 12 hs)		
Tipo do tecido	Concentração no tecido (mcg/g)	Concentração sérica (mcg/mL)
Tonsila palatina	1,6	0,8
Pulmão	8,8	1,7

Em pacientes pediátricos, a claritromicina demonstrou boa biodisponibilidade com um perfil farmacocinético coerente com resultados prévios de adultos usando a mesma formulação de suspensão. Os resultados indicaram uma absorção rápida e extensa em pacientes pediátricos e, com exceção de um leve retardo no início da absorção, a alimentação parece não afetar significativamente a biodisponibilidade e perfil farmacocinético da claritromicina. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos após a nona dose no quinto dia de tratamento foram os seguintes para a claritromicina: C_{max} 4,60 mcg/mL, ASC 15,7 mcg/hr/mL e T_{max} 2,8 horas. Os valores correspondentes para o metabólito 14-OH-claritromicina foram: 1,64 mcg/mL, 6,69 mcg/hr/mL e 2,7 horas, respectivamente. A meia-vida de eliminação foi de aproximadamente 2,2 horas e 4,3 horas para a substância-mãe e seu metabólito, respectivamente.

Em outro estudo, informações foram obtidas a partir da administração de claritromicina no ouvido médio em pacientes com otite. Aproximadamente 2,5 horas depois de receber a quinta dose (a dose era de 7,5 mg/kg duas vezes ao dia), a concentração de claritromicina era de 2,53 mcg/g de fluido no ouvido médio e a concentração do metabólito 14-OH-claritromicina era de 1,27 mcg/g. A concentração da substância-mãe e seu metabólito foram quase o dobro da concentração sérica correspondente.

Insuficiência hepática

A concentração de claritromicina no “steady-state” em indivíduos com insuficiência hepática, não difere da concentração em indivíduos saudáveis. No entanto, a concentração do metabólito 14-OH-claritromicina foi menor em indivíduos com insuficiência hepática. O decréscimo na formação desse metabólito compensou o aumento no clearance renal da claritromicina quando comparados a indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal

A farmacocinética da claritromicina foi alterada em indivíduos com insuficiência renal que receberam múltiplas doses de 500 mg. Os níveis plasmáticos, a meia-vida, C_{max} , C_{min} e a ASC da claritromicina e de seu metabólito foram maiores nos pacientes com insuficiência renal. Essas alterações são correlacionadas ao grau de insuficiência renal; quanto mais grave a insuficiência, mais significativa é a diferença.

Pacientes idosos

Em um estudo comparativo entre indivíduos jovens saudáveis e idosos saudáveis recebendo 500 mg de claritromicina em doses orais múltiplas, os níveis plasmáticos foram maiores e a eliminação foi mais lenta no grupo dos idosos. No entanto, não houve diferença entre os dois grupos quando o clearance renal da claritromicina foi relacionado com o clearance da creatinina. Concluiu-se que qualquer efeito com relação à claritromicina não está ligado à idade do paciente, e sim à função renal.

Pacientes com infecções por micobactérias

As concentrações de equilíbrio da claritromicina e seu metabólito, observadas após administração das doses usuais em pacientes infectados pelo HIV (comprimidos para os adultos e suspensão pediátrica para as crianças), foram semelhantes àsquelas observadas em indivíduos normais. Entretanto, com as doses elevadas que podem ser requeridas para o tratamento de infecções por micobactérias, as concentrações da claritromicina podem ser muito maiores do que aquelas observadas com as doses usuais.

Em crianças infectadas pelo HIV utilizando entre 15 a 30 mg/kg/dia de claritromicina divididas em duas administrações, a C_{max} , geralmente foi entre 8 e 20 mcg/mL. Entretanto, foram observados valores de C_{max} , superiores a 23 mcg/mL em crianças infectadas pelo HIV que utilizaram 30 mg/Kg/dia divididas em duas administrações de claritromicina suspensão pediátrica. A meia-vida de eliminação mostra-se mais longa nas altas doses comparando-se com as doses usuais administradas em indivíduos normais. Os dados de farmacocinética de maior concentração plasmática e meia-vida de eliminação mais longa observados nestas circunstâncias são consistentes com a conhecida não linearidade da farmacocinética da claritromicina.

Estudos clínicos

Experiência clínica em pacientes com infecções não causadas por micobactérias: em estudos clínicos, a claritromicina, na dose de 7,5 mg/kg duas vezes ao dia, se mostrou segura e eficaz no tratamento de pacientes pediátricos com infecções que requeriam tratamento antibiótico oral. A claritromicina foi avaliada em mais de 1200 crianças, de idade entre seis meses e 12 anos, com otite média, faringite, infecções cutâneas e infecções do trato respiratório inferior. Nesses estudos, a claritromicina apresentou eficácia



clínica e bacteriológica comparável àquela dos agentes de referência, incluindo a penicilina-V, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, etilsuccinato de eritromicina, cefaclor e cefadroxila.

Experiência clínica em pacientes com infecções causadas por micobactérias: um estudo preliminar em pacientes pediátricos (alguns dos quais HIV positivos) com infecções causadas por micobactérias, demonstrou que a claritromicina foi segura e eficaz quando administrada isoladamente ou em combinação com a zidovudina ou dideoxinosina. A claritromicina suspensão pediátrica foi administrada nas doses de 7,5 mg/kg, 15 mg/kg ou 30 mg/kg, divididas em duas administrações. Foram observados alguns efeitos sobre os parâmetros de farmacocinética quando a claritromicina foi administrada concomitantemente com compostos antirretrovirais, mas as alterações foram mínimas e provavelmente sem significado clínico. As doses de claritromicina de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas. A claritromicina foi eficaz no tratamento de infecções disseminadas causadas por bactérias do complexo *M. avium* em pacientes pediátricos com AIDS, sendo que em alguns pacientes foi demonstrada eficácia após mais de um ano de tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade oral aguda e subcrônica:

Valores de DL₅₀ oral aguda para a claritromicina suspensão administrada em 3 dias em camundongos velhos foi de 1290 mg/Kg para machos e 1230 mg/Kg em fêmeas. O valores DL₅₀ de 3 dias em ratos velhos foram de 1330 mg/Kg para machos e 1270 mg/Kg em fêmeas. Por comparação, a DL₅₀ de claritromicina administrada oralmente é cerca de 2700 mg/kg em camundongos adultos e cerca de 3000 mg/Kg em ratos adultos. Estes resultados são coerentes com outros grupos de antibióticos penicilínicos, cefalosporínicos e macrolídeos em que, geralmente, a DL₅₀ é menor em animais mais jovens do que em adultos.

Em ambos os camundongos e ratos, o peso corpóreo foi reduzido ou seu aumento suprimido e a amamentação e movimentos espontâneos foram deprimidos para os primeiros dias seguintes da administração do fármaco. A necropsia dos animais mortos revelaram pulmões escuro-avermelhados em camundongos e em cerca de 25% dos ratos; ratos tratados com 2197 mg/Kg ou mais de claritromicina suspensão também notaram uma substância negro-avermelhada no intestino, provavelmente devido à sangramento. A morte desses animais foi devido à debilitação resultante do comportamento de amamentação deprimida ou do sangramento intestinal. Foi administrada claritromicina suspensão, por duas semanas, em ratos pré-desmame (5 dias de vida), nas doses de 0, 15, 55 e 200 mg/Kg/dia. Animais do grupo de 200 mg/Kg/dia diminuíram o ganho de peso corporal, diminuíram os valores médios de hemoglobina e hematócrito, e aumentaram a média relativa de peso dos rins, em comparação à animais do grupo controle.

Foram também observados em animais deste grupo de tratamento, mínima a leve degeneração vacuolar multifocal do epitélio do ducto biliar intra-hepático e uma incidência aumentada de lesões nefríticas, relacionadas ao tratamento. Para este estudo, a dose de efeito "não-tóxico" foi de 55 mg/Kg/dia.

Foi conduzido um estudo de toxicidade oral, no qual foi administrada claritromicina suspensão em ratos imaturos, com doses diárias de 0,15, 50, e 150 mg/Kg/dia, durante 6 semanas. Não ocorreram mortes e os sinais clínicos observados foram salivação excessiva para alguns dos animais após 1 ou 2 horas da administração da dosagem mais alta, durante as últimas três semanas de tratamento. Quando comparados ao grupo controle, os ratos do grupo com dosagem de 150 mg/Kg tiveram peso corpóreo médio mais baixo durante as primeiras três semanas e observou-se diminuição do valor médio de albumina sérica e um aumento do peso relativo médio do fígado.

Foram encontradas alterações histopatológicas brutas ou microscópicas não relacionadas ao tratamento. A dose de 150 mg/Kg produziu toxicidade leve nos ratos e a dose de 50 mg/Kg/dia foi considerada "sem efeito de dose".

Em cães juvenis da raça beagle, com 3 semanas de idade, tratados durante 4 semanas com doses orais diárias de 0, 30, 100, ou 300 mg/Kg de claritromicina, seguido de um período de recuperação de 4 semanas, não ocorreu nenhum óbito e também não foi observada nenhuma alteração na condição geral dos animais.

A necropsia não revelou anormalidades. No grupo de dose de 300 mg/Kg, sob exame histológico, foram observadas, deposição de gordura de hepatócitos centrolobulares e infiltração celular de área portal por microscopia de luz e por microscopia eletrônica foram notados aumento de gotículas de gordura hepatocelulares. A dose tóxica em cães beagles juvenis foi considerada maior do que 300 mg/Kg e de 100 mg/Kg considerou-se "sem efeito de dose".

Fertilidade, Reprodução e Teratogenicidade

Estudos de fertilidade e reprodução têm mostrado que doses de 150 a 160 mg/kg/dia em ratos machos e fêmeas não causaram eventos adversos no ciclo fértil, fertilidade, parto e no número e viabilidade da prole. Estudos de teratogenicidade realizados em ratos, coelhos e macacos não demonstraram qualquer efeito teratogênico com o uso de claritromicina. Somente em um estudo adicional em ratos Sprague-Dawley, com doses e condições essencialmente similares, ocorreu uma incidência muito baixa e estatisticamente insignificante (aproximadamente 6%) de anormalidades cardiovasculares. Essas anomalias parecem ser devido à expressão espontânea de mudanças genéticas dentro da colônia. Dois estudos realizados em camundongos revelaram uma incidência variável da fenda palatina (3 a 30%) em doses 70 vezes acima da dose habitual diária utilizada em humanos (500 mg 2x/dia), mas não mais que 35 vezes a dose máxima diária sugerindo toxicidade materna e fetal, mas não teratogenicidade.

Doses de claritromicina, aproximadamente dez vezes maiores que a dose habitual máxima utilizada em humanos (500 mg 2x/dia), administradas em macacos a partir do 20º dia de gravidez tem demonstrado perda embrionária. Esse efeito tem sido atribuído à toxicidade materna da droga em altas doses. Um estudo adicional em macacas grávidas utilizando doses aproximadamente 2,5 a 5,0 vezes maiores que a dose habitual (500 mg 2x/dia) não demonstraram nenhum risco ao embrião.

O teste letal dominante em camundongos utilizando 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 70 vezes da dose máxima diária em humanos de 500 2x/dia) foi claramente negativo para qualquer atividade mutagênica e em um estudo com ratos tratados com 500 mg/kg/dia (aproximadamente 35 vezes da dose máxima diária em humanos de 500 2x/dia) por 80 dias não evidenciaram riscos funcionais na fertilidade masculina em exposição em longo prazo com doses muito altas de claritromicina.

Mutagenicidade

Foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico da claritromicina, através de sistemas de testes com microsomas hepáticos de ratos ativados e não ativados (Teste de Ames). Os resultados desses estudos não evidenciaram potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores a 25 mcg de claritromicina por placas de Petri. Numa concentração de 50 mcg, a droga foi tóxica para todas as cepas testadas.



4. CONTRAINDICAÇÕES

KLARICID® (claritromicina) é contraindicado para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.

A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimizida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*.

A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de ergot (ex: ergotamina ou diidroergotamina) é contraindicada pois, pode resultar em toxicidade ao ergot.

A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (ver Interações Medicamentosas).

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *torsades de pointes* (ver Advertências e Precauções e Interações medicamentosas).

Claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalcemia (risco de prolongamento do intervalo QT).

Claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.

A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rhabdomiólise (ver Advertências e Precauções).

Claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

A administração concomitante com ticagrelor ou ranolazina é contraindicada.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso prolongado deste medicamento, assim como de outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida.

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfecho fatal e, geralmente, foi associada com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada imediatamente se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (ver Interações Medicamentosas). A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada (ver Contraindicações).

Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e benzodiazepínicos, como o triazolam e o midazolam intravenoso (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se precaução em relação à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos. O monitoramento da função auditiva e vestibular deve ser feito durante e após o tratamento.

Devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT, claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm), ou quando é coadministrado com outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo de QT (ver Interações Medicamentosas). Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver seção Contraindicações).



Pneumonia: tendo em vista a resistência emergente de *Streptococcus pneumoniae* para macrolídeos, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado quando a claritromicina for prescrita para pneumonia adquirida na comunidade. Em pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com antibióticos adicionais apropriados.

Infecções de pele e tecidos moles de severidade leve a moderada: estas infecções são causadas mais frequentemente por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, os quais, ambos podem ser resistentes a macrolídeos. Por este motivo, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado. Em casos onde antibióticos betalactâmicos não podem ser utilizados (por exemplo, alergia), outros antibióticos, tais como a clindamicina, podem ser os fármacos de primeira escolha. Atualmente, considera-se que os macrolídeos somente possuem ação em algumas infecções de pele e tecidos moles, como as causadas por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* e erisipelas e em situações onde o tratamento com penicilinas não pode ser utilizado.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos), o tratamento com claritromicina deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

A claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4 (ver Interações Medicamentosas).

Deve ser considerada a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina.

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações). Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com outras estatinas. Foram recebidos relatos de rhabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estatinas. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miopatia. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. O uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A (por exemplo, fluvastatina) pode ser considerado.

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: o uso concomitante de claritromicina e agentes hipoglicêmicos orais (como as sulfonilureias) e/ou insulina, pode resultar em uma hipoglicemia significativa. Recomenda-se um monitoramento cuidadoso da glicose.

Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional; ou INR, em inglês) e tempo de protrombina quando claritromicina é coadministrada com varfarina. A RNI e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorados quando pacientes estiverem recebendo concomitantemente claritromicina e anticoagulantes orais.

Este medicamento contém sacarose. Pacientes com problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não deve tomar este medicamento.

Quando prescrever para pacientes diabéticos, levar em conta o conteúdo de sacarose.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há restrições para uso de **KLARICID**[®] (claritromicina) em idosos, desde que tenham função renal normal.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Dessa forma, os benefícios e os riscos da utilização de **KLARICID**[®] (claritromicina) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescriptor, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

Uso na amamentação: a segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno ainda não está estabelecida, entretanto sabe-se que a claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso em crianças: a segurança e a eficácia da claritromicina em crianças com idade inferior a 6 meses não foi determinada.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso em pacientes com disfunção renal: Deve-se ter cautela na administração de claritromicina em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Uso em pacientes com disfunção hepática: não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave, desde que apresentem função renal normal. A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: não há informações sobre os efeitos da claritromicina na capacidade de dirigir ou operar máquinas. O potencial para tontura, vertigem, confusão e desorientação, as quais podem ocorrer com o uso do medicamento, devem ser levados em conta antes do paciente dirigir ou operar máquinas.



Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso dos seguintes medicamentos é estritamente contraindicado, devido à gravidade dos efeitos causados pelas possíveis interações medicamentosas:

Cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*. Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (ver Contraindicações).

Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina, resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a arritmias cardíacas, tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (ver Contraindicações). Em um estudo com 14 voluntários sadios, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcaloides de ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou diidroergotamina foi associada com toxicidade aguda de ergot, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de ergot é contraindicada (ver Contraindicações).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): O uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações), uma vez que estas estatinas são metabolizadas extensivamente pela CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspenso durante o tratamento.

Deve-se ter precaução quando houver prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações onde o uso concomitante de claritromicina com estatinas não puder ser evitado, é recomendado que seja prescrito a menor dose registrada de estatina. O uso de estatina que não é dependente do metabolismo por CYP3A (ex: fluvastatina) pode ser considerado. Os pacientes devem ser monitorados por sinais e sintomas de miopatia.

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

Fármacos indutores da CYP3A4, como por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Por isso, deve-se monitorar esses medicamentos na corrente sanguínea devido um possível aumento dessas substâncias devido à inibição da CYP3A pela claritromicina. A administração concomitante de claritromicina e rifabutina resultou em um aumento de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.

Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea. Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P450, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância e aumentar os níveis de 14(R)-hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.

Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode estar alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.

Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg duas vezes por dia a 21 voluntários sadios conduziu a um aumento na concentração mínima média no "steady-state" de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (ASC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no "steady-state" do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.

Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O C_{max} da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com CL_{Cr} entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em



50%. Para pacientes com CL_{CR} menor que 30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.

Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir (ver Interações medicamentosas bidirecionais).

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopirâmida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina.

Há relatos pós-comercialização de hipoglicemia com administração concomitante de claritromicina e disopirâmida. Desta forma, os níveis de glicose no sangue devem ser monitorados durante a administração concomitante de claritromicina e disopirâmida.

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosíglitazona pode ocorrer a inibição da enzima CYP3A pela claritromicina, causando hipoglicemia quando usados concomitantemente. O monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado.

Interações relacionadas à CYP3A4: a coadministração de claritromicina (inibidora da enzima CYP3A) e de um fármaco metabolizado principalmente por CYP3A pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. A claritromicina deve ser usada com cuidado em pacientes recebendo tratamento com drogas conhecidas por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente se este substrato possuir uma margem de segurança estreita (ex. carbamazepina) e/ou se o substrato for totalmente metabolizado por esta enzima. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações séricas das drogas metabolizadas pela CYP3A devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo claritromicina concomitantemente.

As seguintes substâncias são sabidamente ou supostamente metabolizadas pela mesma isoenzima CYP3A. São exemplos, mas não se resume a: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimizida, quinidina, sildenafil, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus, lovastatina, disopirâmida, midazolam, ciclosporina, vimblastina e rifabutina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

Omeprazol: claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos saudáveis. No “steady state”, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram (C_{max} , ASC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

Sildenafil, tadalafila e vardenafila: cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, que pode ser inibida pela administração concomitante de claritromicina. A coadministração de claritromicina com sildenafil, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafil, vardenafila ou tadalafila deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

Teofilina, carbamazepina: resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento discreto, mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum desses medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.

Benzodiazepínicos (ex. alprazolam, midazolam, triazolam): quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500 mg duas vezes por dia), a ASC do midazolam apresenta um aumento de 7 e 2,7 vezes, respectivamente. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. As mesmas precauções devem ser tomadas para outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A, incluindo triazolam e alprazolam. Para benzodiazepínicos, cuja eliminação não depende da CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), a ocorrência de interação medicamentosa é improvável. Há relatos pós-comercialização de interações medicamentosas e de efeitos no sistema nervoso central (sonolência e confusão) devido ao uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorar pacientes que apresentarem aumento dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos: recomenda-se precaução quanto à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos (ver Advertências e Precauções).

Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrolídeos são inibidores conhecidos da CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina são administradas concomitantemente, a inibição da Pgp e/ou do CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição a colchicina. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (ver Advertências e Precauções).

Digoxina: acredita-se que a digoxina seja um substrato da proteína transportadora de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é um inibidor conhecido de Pgp. Quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, a inibição de Pgp pela claritromicina pode elevar a exposição à digoxina. Em estudos pós-comercialização foram relatadas concentrações séricas elevadas



de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser atentamente monitoradas quando pacientes estão recebendo digoxina e claritromicina simultaneamente.

Zidovudina: a administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados pelo HIV pode resultar na diminuição das concentrações de zidovudina no “steady-state”. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através do escalonamento das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos infectados pelo HIV, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxiinosina. Como aparentemente a claritromicina interfere na absorção da zidovudina quando estes medicamentos são administrados simultaneamente por via oral, esta interação não deve ser um problema quando a claritromicina é administrada por via endovenosa. Esta interação é improvável quando a claritromicina é administrada por via endovenosa.

Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizadas por esta enzima (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir: tanto a claritromicina quanto o atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A coadministração de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg uma vez por dia) resultou em aumento de duas vezes na exposição à claritromicina, decréscimo de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina e aumento de 28% na ASC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%. Para pacientes com clearance da creatinina <30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%, formulação adequada deve ser utilizada. Doses de claritromicina superiores a 1000 mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores de protease.

Bloqueadores de canais de cálcio: deve-se ter precaução ao administrar concomitantemente claritromicina e bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, amlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido a interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica tem sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

Itraconazol: tanto a claritromicina quanto o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode levar ao aumento nos níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários saudáveis resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir, no “steady-state”, de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de ASC e C_{max} de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir e ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (ver Interações medicamentosas – ritonavir).

Interação com alimentos

KLARICID® (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica pode ser administrado tanto em jejum quanto com alimentos. O consumo de alimentos pouco antes da ingestão de **KLARICID®** (claritromicina) pode retardar ligeiramente o início da absorção da claritromicina; entretanto, não prejudica a sua biodisponibilidade nem as suas concentrações no organismo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KLARICID® (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica 25 mg/mL e 50 mg/mL deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 - 30°C), protegido da luz e da umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, manter em temperatura ambiente (15 – 30°C) protegido da luz e da umidade, sem refrigeração, com o frasco tampado, por até 14 dias.

Características físicas e organolépticas

KLARICID® (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica 25 mg/mL e 50 mg/mL: grânulos de fácil fluidez, com mínimo de pó fino, branco a quase branco com odor de frutas.



A suspensão reconstituída é opaca com partículas brancas em suspensão, cor branca com odor de frutas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo de suspensão

Para a reconstituição e administração de **KLARICID®**(claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica, vide o folheto em anexo contendo as instruções de uso.

Posologia

Estudos clínicos foram conduzidos utilizando suspensão pediátrica de claritromicina em crianças entre 6 meses e 12 anos de idade. Por este motivo, crianças com menos de 12 anos de idade devem utilizar suspensão pediátrica de claritromicina (grânulos para suspensão oral).

A dose diária recomendada, para crianças de 6 meses a 12 anos, é de 7,5 mg/kg de peso corporal (correspondentes a 0,3 mL/kg de peso corporal da suspensão reconstituída de 25 mg/mL; ou correspondente a 0,15 mL/kg de peso corporal da suspensão reconstituída de 50 mg/mL), duas vezes ao dia. A duração normal do tratamento é de 5 a 10 dias, dependendo do patógeno envolvido e da gravidade do quadro. A suspensão pode ser administrada com ou sem alimentos e pode ser tomada com leite. A dose máxima diária de administração do medicamento é de 1 g (500 mg duas vezes ao dia).

Guia de dosagem para pacientes pediátricos (baseado no peso corporal)		
Peso*	7,5 mg/Kg duas vezes ao dia	
Kg	25 mg/mL	50 mg/mL
8-11	2,5 mL	1,25 mL
12-19	5 mL	2,5 mL
20-29	7,5 mL	3,75 mL
30-40	10 mL	5 mL

*crianças que pesam menos que 8 Kg devem ser seguir a mesma dosagem por Kg de 7,5 mg/Kg duas vezes ao dia.

Tratamento de MAC (*Mycobacterium avium complex*)

Em crianças com infecções disseminadas ou localizadas por micobactérias (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), a dose de claritromicina recomendada para tratamento é de 7 a 15 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia. Nesses casos, o tratamento com claritromicina deve continuar pelo tempo em que for demonstrado benefício clínico. A adição de outros medicamentos contra micobactérias pode ser benéfica.

Guia de dosagem para pacientes pediátricos com infecções por micobactérias (baseado no peso corporal)		
Peso*	Klaricid 50 mg/mL duas vezes ao dia	
Kg	7,5 mg/Kg	15 mg/Kg
8-11	1,25 mL	2,5 mL
12-19	2,5 mL	5 mL
20-29	3,75 mL	7,5 mL
30-40	5 mL	10 mL

*crianças que pesam menos que 8 Kg devem ser seguir a mesma dosagem por Kg de 7,5 mg/Kg duas vezes ao dia.

Insuficiência renal

Para crianças com clearance de creatinina menor que 30 mL/min a dose de claritromicina deve ser reduzida pela metade, ou seja, de 250 mg uma vez ao dia, ou 250 mg duas vezes ao dia em infecções mais severas. A dose não deve ser mantida por mais de 14 dias nesses pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns e frequentes relacionadas à terapia com claritromicina tanto na população adulta quanto pediátrica são: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia e paladar alterado. Estas reações adversas geralmente são de intensidade leve e corroboram com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos.



Não houve diferença significativa na incidência destes efeitos gastrointestinais durante os estudos clínicos entre a população de pacientes com ou sem infecções micobacterianas pré-existentes.

Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Distúrbios psiquiátricos: insônia.
Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia, cefaleia e paladar alterado.
Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.
Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash* e hiperidrose.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):

Infecções e infestações: candidíase, infecção e infecção vaginal.
Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.
Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia e diminuição de apetite.
Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.
Distúrbios de sistema nervoso: tontura, tremor e sonolência.
Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.
Distúrbios cardíacos: eletrocardiograma QT prolongado e palpitações.
Distúrbios gastrointestinais: gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.
Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: prurido, urticária e *rash* maculopapular.
Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: espasmos musculares.
Distúrbios gerais: piroxia e astenia.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes* e taquicardia ventricular.
Distúrbios vasculares: hemorragia.
Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.
Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.
Distúrbios renais e urinários: disfunção renal e nefrite intersticial.
Investigacionais: INR aumentado, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais nos adultos.

Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes com AIDS ou outros pacientes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina durante períodos prolongados para infecções por micobactérias, é frequentemente difícil distinguir os eventos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina dos sinais da doença subjacente ou de uma doença intercorrente.

Em pacientes adultos, os eventos adversos frequentemente relatados por pacientes tratados com doses totais diárias de 1000 mg de claritromicina foram: náusea e vômito, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, eritema, flatulência, cefaleia, constipação, alterações da audição, elevação sérica das transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia, insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi realizada analisando-se os valores muito fora dos níveis normais (isto é, extremamente elevados ou abaixo do limite) para os testes especificados. Com base nesse critério, cerca de 2 a 3% dos pacientes que receberam 1000 mg de claritromicina ao dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos. Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada sanguínea (BUN).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Alguns relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais. Foi relatado um caso de paciente com histórico de transtorno bipolar que ingeriu oito gramas de claritromicina e apresentou estado



mental alterado, comportamento paranóico, hipopotassemia e hipoxemia. A superdosagem deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. A conduta preferível para eliminação é a lavagem gástrica, o mais rapidamente possível. Da mesma forma que com outros macrolídeos, não há evidências de que a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

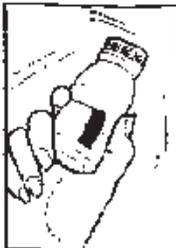


FOLHETO INFORMATIVO

Reconstitua a suspensão de acordo com as seguintes instruções:



1- Acrescente água filtrada ao frasco até a marca indicada pela flecha no rótulo.



2- Agite bem até que todas as partículas estejam suspensas.



3- Verifique se a mistura atingiu a marca indicada no rótulo. Caso contrário, acrescente água filtrada novamente até que o volume do frasco atinja novamente a marca indicada pela flecha e agite até a obtenção de uma suspensão homogênea. Evite agitar vigorosamente e/ou por tempo prolongado. Agite antes de cada uso para garantir a ressuspensão.

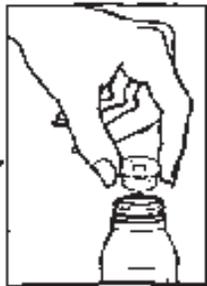
Depois de preparada, a suspensão poderá conter partículas não dissolvidas, o que não impede sua utilização. O volume final do medicamento preparado é de 60 mL.

Para melhor absorção, recomenda-se ingerir um pouco de água ou leite após cada dose. A suspensão deve ser bem agitada antes de cada administração. Lavar bem a seringa dosadora toda vez que a mesma for utilizada.

Para a administração de **KLARICID**[®] (claritromicina) grânulos para suspensão pediátrica, siga as instruções abaixo:



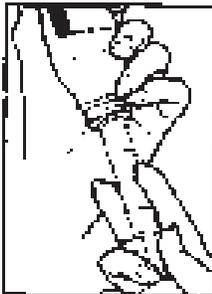
1- Retire a tampa perfurada da extremidade inferior da seringa.



2- Acople a mesma na boca do frasco e pressione até que se encaixe totalmente na boca do frasco.



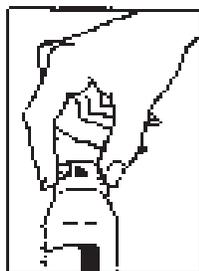
3- Certifique-se de que a seringa esteja completamente sem ar, pressionando seu êmbolo até o final. Introduza a seringa no orifício da tampa perfurada até que esta fique firmemente encaixada ao frasco.



4- Inverta o frasco, retire através da seringa a quantidade de suspensão até alcançar a marca da dose recomendada.



5- Esvazie o conteúdo da seringa diretamente na boca no paciente.



6- Feche o frasco com a tampa original, retirando a tampa perfurada.



7- Separe os componentes da seringa e tampa perfurada, e lave por fora e por dentro com água em abundância.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com a Abbott Center, através do telefone 0800 7031050, antes da reconstituição e administração do produto.

III) DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0553.0200

Farm. Responsável: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Importado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br





KLARICID
claritromicina
comprimido de liberação prolongada
500 mg



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**KLARICID® UD**
claritromicina**APRESENTAÇÕES****KLARICID® UD** (claritromicina) comprimidos de liberação prolongada de 500 mg cada: embalagens com 7 ou 10 comprimidos.**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

claritromicina.....500 mg

Excipientes: ácido cítrico anidro, alginato de sódio, alginato de cálcio e sódio, lactose, povidona, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400 e 8000, dióxido de titânio, corante amarelo quinolina E104, ácido sórbico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****KLARICID® UD** (claritromicina) é destinado para o tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e de infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microorganismos sensíveis à claritromicina.**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A revisão de estudos randomizados cegos prospectivos evidenciaram a eficácia clínica da claritromicina. A claritromicina de liberação prolongada foi avaliada como medicação comparativa em vários estudos no tratamento das infecções de vias aéreas.

Pneumonia adquirida na comunidade

Foram publicados vários estudos da eficácia de claritromicina na pneumonia adquirida na comunidade. Os dois estudos da Tabela 1 referem-se à claritromicina de liberação prolongada (LP). Nestes estudos a claritromicina foi comparada as quinolonas, e apresentou eficácias clínica e bacteriológica semelhantes aos comparadores.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Existem seis estudos na Tabela 1 que compararam claritromicina de liberação prolongada na exacerbação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica versus claritromicina de liberação imediata (LI)/ou prolongada(LP) e amoxicilina/clavulanato. Nestes estudos, a claritromicina de LI ou LP apresentou altas taxas de eficácia. As eficácias clínica e bacteriológica foram semelhantes aos comparadores. A eficácia clínica variou 85 a 98% e a bacteriológica 74 a 92%.

Sinusite aguda e faringoamigdalite por *Streptococcus*A claritromicina LP apresenta eficácia similar quando comparada a claritromicina de LI no tratamento da sinusite aguda assim como da penicilina V no tratamento da faringoamigdalite por *Streptococcus*.

Em relação à tolerabilidade da claritromicina de LP os estudos evidenciaram uma descontinuação de tratamento significativamente menor e diminuição da gravidade dos eventos adversos quando comparados com amoxicilina/clavulanato ou claritromicina LI. A análise "pooled" dos dados, incluindo 1934 e 621 pacientes tratados com a claritromicina LP e LI, respectivamente, os pacientes que ingeriram a formulação da LP apresentaram menos eventos adversos gastrointestinais graves (p=0,018) e menor descontinuação prematura de terapia devido aos efeitos adversos gastrointestinais ou paladar anormal (0,8% vs 1,9%, p=0,022).

Tabela 1: Estudos de eficácia da claritromicina de liberação prolongada nas infecções de vias aéreas.

Patologia	Referência	Grupos de tratamento	Cura ou sucesso clínico		Erradicação bacteriológica	
			Claritromicina (%)	Comparador (%)	Claritromicina (%)	Comparador (%)
Pneumonia	Gotfried et al. (2002)	Claritromicina LP 1000 mg por 7 dias (n= 128) vs levofloxacino 500 mg 1 vez	88	86	86	88



		ao dia por 7 dias (n=124)				
	Sokol et al. (2002)	Claritromicina LP 1g 1 x/dia por 7 dias (n= 85) vs trovafloxacino 500 mg 1 vez ao dia por 7 dias (n=66)	87	95	89	96
Exacerbação bacteriana de bronquite crônica	Allin et al (2001)	Claritromicina LI 500 mg 2 x/dia por 7-14 dias (n= 78) vs claritrocina LP 1 g 1 vez ao dia por 7-14 dias (n=82)	85	90	(-)	(-)
	Adler et al (2000)	Claritromicina LI 500 mg 2 vezes ao dia (n=82) vs claritromicina LP 1g 1 vez ao dia por 7 dias(n=100)	82	(-)	88	(-)
			83	(-)	86	(-)
	Adam et al.(2000)	Claritromicina LI 250 mg 2 vezes ao dia por 5 dias (n=124) vs claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia por 5 dias(n=120)	97	98	92	95
	Anzueto et al.(2001)	Claritromicina LP 1g 1 vezes ao dia por 7 dias (n=137) vs amoxicilina clavulanato 875 mg duas vezes ao dia por 10 dias(n=133)	85	87	88	89
	Martinot et al. (2001)	Claritromicina LP 500 mg 1 x/dia por 7 dias (n= 113) vs amoxicilina clavulanato 500/125 mg 2 vez ao dia por 7 dias (n=106)	93	90	74	80
	Nalepa et al.(2003)	Claritromicina LI 250 mg 2 vezes ao dia por 5 dias (n=351) vs claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia por 5 dias(n=352)	98	(-)	90	(-)
			97	(-)	90	(-)
Sinusite aguda	Murray et al.(2000)	Claritromicina LI 500 mg 2 vezes ao dia por 14 dias (n=123) vs claritromicina LP 1g 1 vez ao dia por 14 dias	79	85		
Faringoa-migdalite por Streptococcus	Takker et al. (2003)	Claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia (n=270) vs penicilina V 500 mg 2 vezes ao dia por 10 dias (n=267)	98	94	89	90

Referências Bibliográficas

- Adam D, Glaser-Caldow E, Wachter J, et al. “Comparative efficacy of clarithromycin modified-release and clarithromycin immediate release formulations in the treatment of lower respiratory tract infections”: Clin Ther . 2001; 23:585–95.
- Adler JL, Jannetti W, Schneider D, Zhang J, Palmer R, Notario G. et al. “Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis”. Clin Ther. 2000; 22:1410–20.
- Allin D, James I, Zachariah J, et al. “Comparison of once- and twice daily clarithromycin in the treatment of adults with severe acute lower respiratory tract infections”. Clin Ther. 2001; 23:1958–68.
- Anzueto A, Fisher CL, Busman T, Olson CA. et al. “Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/ clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis”. Clin Ther. 2001; 23:72–86.
- Anzueto A, Norris S. “Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance”. Int J Antimicrob Agents. 2004; 24(1):1-17.



- Devcich K, Busman T, Olson C, Notario G. et al. "Adverse event severity comparisons with extended-release clarithromycin and immediate release clarithromycin". In: Proceedings of the Program and Abstracts of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, IL, 24–27.2002, [abstract 212].
- Guay DRP, Gustavson LE, Devcich KJ, Zhang J, Cao G, Olson CA et al. "Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin". Clin Ther. 2001; 23:566–77.
- Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, et al. "A controlled, doubleblind, multi-center study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of communityacquired pneumonia". Clin Ther. 2002; 24:736–51.
- Martinot JB, Carr WD, Cullen S, et al. "A comparative study of clarithromycin modified release and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis". Adv Ther. 2001;18:1–11.
- Murray JJ, et al. "Phase III, randomized, double-blind study of clarithromycin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of adult patients with acute maxillary sinusitis". Clin Ther. 2000; 22:1421–32.
- Nalepa P, Dobryniwska M, Busman T, Notario G. et al. "Short-course therapy of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a double blind, randomized, multicenter comparison of extended release vs. immediate release clarithromycin". Curr Med Res Opin. 2003; 19:411–20.
- Ramirez J, Mason C, Ali J, Lopez FA. et al. "Mycobacterium avium complex pulmonary disease: management options in HIV negative patients". J La State Med Soc. 2008; 160(5): 248-54; quiz 254,293.
- Sokol WN, Sullivan JG, Acampora MD, et al. "A prospective, doubleblind, multi-center study comparing clarithromycin extended-release with trovafloxacin in patients with community-acquired pneumonia". Clin Ther. 2002; 24:605–15.
- Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. et al. "Comparison of five days of extended-release clarithromycin versus ten days of penicillin v for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study". Curr Med Res Opin. 2003; 19:421–9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Microbiologia

A claritromicina exerce sua ação antibacteriana através de sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.

A claritromicina tem demonstrado excelente atividade *in vitro* contra uma grande variedade de organismos gram-positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina, geralmente são uma diluição log₂ mais potentes do que as CIMs da eritromicina.

Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter pylori*; essa atividade da claritromicina é mais acentuada e pH neutro do que em pH ácido. Dados *in vitro* e *in vivo* mostram que este antibiótico apresenta atividade contra espécies de micobactérias clinicamente significantes. Os dados *in vitro* indicam que espécies de *Enterobacteriaceae* e de pseudomonas e outros bacilos gram-negativos não fermentadores de lactose não são sensíveis à claritromicina.

A claritromicina tem se mostrado ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microorganismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Microorganismos gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Microorganismos gram-negativos aeróbios: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Outros microorganismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Micobactérias: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC) consistindo de: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*.

A produção de betalactamase não deve apresentar efeitos sobre a atividade da claritromicina.

NOTA: a maioria das cepas de estafilococos resistentes à meticilina e à oxacilina é resistente à claritromicina.

Helicobacter: *Helicobacter pylori*: em culturas realizadas antes do tratamento, o *H. pylori* foi isolado e as CIMs da claritromicina foram determinadas em 104 pacientes. Destes, quatro pacientes apresentavam cepas resistentes, dois apresentavam cepas com sensibilidade intermediária e 98 apresentavam cepas sensíveis.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas seu significado clínico é desconhecido. A claritromicina apresenta atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos seguintes microorganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas desses microorganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

Microorganismos gram-positivos aeróbios: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (Grupos C, F e G), *Streptococcus viridans*.

Microorganismos gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.



Microorganismos gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Microorganismos gram-negativos anaeróbios: *Bacteroides melaninogenicus*.

Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Campilobacter: *Campylobacter jejuni*.

O principal metabólito da claritromicina no homem e em outros primatas é a 14-OH-claritromicina, que é microbiologicamente ativa. Sua atividade é uma ou duas vezes menor do que a droga original para a maioria dos microorganismos, exceto para o *H. influenzae*, para o qual é duas vezes mais ativo. A claritromicina e seu metabólito 14-OH exercem um efeito aditivo ou sinérgico sobre o *H. influenzae*, in vitro ou in vivo, dependendo da cepa bacteriana.

A claritromicina mostrou ser 2 a 10 vezes mais efetiva do que a eritromicina em vários modelos experimentais de infecção em animais, tais como nos abscessos subcutâneos e intraperitoneais e nas infecções do trato respiratório em camundongos. Esses modelos envolviam as seguintes bactérias: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*. Em cobaias com infecção por *Legionella*, uma dose intraperitoneal de 1,6 mg/kg/dia de claritromicina foi mais efetiva do que 50 mg/kg/dia de eritromicina.

Testes de Sensibilidade

Os métodos quantitativos que requerem medida dos diâmetros das zonas fornecem estimativas mais precisas da sensibilidade antibiótica. Um procedimento recomendado utiliza discos impregnados com 15 mcg de claritromicina para testar a sensibilidade (teste de difusão de Kirby-Bauer); as interpretações correlacionam o diâmetro das zonas do disco de teste com os valores das CIMs para a claritromicina. As CIMs são determinadas pelo método de diluição em caldo ou ágar. Com este procedimento, um relatório do laboratório de "sensível" indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um relatório de "resistente" indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um relatório de "sensibilidade intermediária" sugere que o efeito terapêutico da substância pode ser duvidoso ou que o organismo poderia ser sensível se fossem utilizadas doses maiores (sensibilidade intermediária também é referida como "moderadamente sensível").

Farmacocinética

Absorção

A cinética dos comprimidos de claritromicina de liberação prolongada, administrados por via oral, foi estudada em humanos adultos e comparada com a de comprimidos de claritromicina 250 e 500 mg de liberação imediata. A extensão da absorção foi equivalente quando doses iguais diárias foram administradas. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 50%. Pouco ou nenhum acúmulo foi observado e a disposição metabólica não foi alterada em humanos após doses múltiplas. Baseado nos achados de liberação equivalente de absorção, os dados in vitro e in vivo a seguir são aplicáveis para a formulação de liberação prolongada:

Distribuição, Biotransformação e Eliminação

In vitro: estudos in vitro mostraram que a ligação protéica da claritromicina no plasma humano ficou em torno de 70% nas concentrações de 0,45 mcg/mL a 4,5 mcg/mL. Uma diminuição da ligação para 41% com 45,0 mcg/mL sugeriu que os locais de ligação podem se tornar saturados, mas isto apenas ocorreu em concentrações muito acima daquelas obtidas com os níveis terapêuticos.

In vivo: resultados de estudos em animais mostraram que os níveis de claritromicina em todos os tecidos, exceto no sistema nervoso central, foram muitas vezes maiores que os níveis da droga circulante. As mais altas concentrações teciduais da claritromicina foram usualmente encontradas no fígado e no pulmão, onde a relação tecido/plasma (T/P) alcança valores iguais a 10-20.

Indivíduos saudáveis

Em indivíduos saudáveis que receberam comprimidos de claritromicina 500 mg de liberação prolongada uma vez ao dia, os picos de concentrações plasmáticas de claritromicina e de 14-OH-claritromicina foram de 1,3 e 0,48 mcg/mL, respectivamente. A meia vida de eliminação da droga original e do seu metabólito foi de aproximadamente 5,3 h e 7,7 h, respectivamente. Quando a claritromicina de liberação prolongada foi administrada na dose de 1000 mg uma vez ao dia (2x 500 mg), a C_{max} no "steady-state" para a claritromicina e seu metabólito hidroxilado atingiu a média de 2,4 mcg/mL e 0,67 mcg/mL, respectivamente. A meia-vida da substância-mãe, em níveis de dose de 1000 mg, foi aproximadamente 5,8 horas, enquanto a da 14-OH-claritromicina foi de aproximadamente 8,9 horas. O T_{max} para as doses de 500 mg e 1000 mg foi de aproximadamente 6 horas. No "steady-state", os níveis de 14-OH-claritromicina não aumentaram proporcionalmente com a dose de claritromicina e as meias-vidas aparentes, tanto da claritromicina quanto do seu metabólito hidroxilado, apresentaram tendência a serem mais longas com as doses maiores. Este comportamento farmacocinético não linear da claritromicina, juntamente com a diminuição global na formação dos produtos da 14-hidroxilação e N-desmetilação com as doses elevadas, indicam que o metabolismo não linear da claritromicina se torna mais pronunciado com as doses elevadas.

Aproximadamente 40% da dose de claritromicina é excretada pela urina; a eliminação fecal é de aproximadamente 30%.

Pacientes

A claritromicina e seu metabólito 14-OH distribuem-se rapidamente nos tecidos e fluidos corporais em pacientes. Dados limitados de um pequeno número de pacientes sugerem que a claritromicina não atinge níveis significantes no fluido cerebrospinal após doses orais (isto é, somente 1 a 2% do nível sérico no fluido cerebrospinal em pacientes com barreira hematoencefálica normal). As concentrações nos tecidos são usualmente muitas vezes maiores que as concentrações séricas.

Insuficiência hepática

Em um estudo comparando um grupo de indivíduos saudáveis e um grupo de indivíduos com insuficiência hepática que receberam 250 mg de claritromicina comprimidos de liberação imediata, duas vezes ao dia, por dois dias e uma dose única de 250 mg no terceiro dia, não houve diferença significativa nos níveis plasmáticos no "steady-state" e na depuração sistêmica da claritromicina entre esses dois grupos. Em contraste, as concentrações do metabólito 14-OH no "steady-state" foram acentuadamente menores no grupo de indivíduos com insuficiência hepática. Esta diminuição da depuração dos metabólitos 14-hidroxilados foi parcialmente compensada por um aumento na depuração renal do fármaco inalterado, resultando em



níveis comparáveis no “steady-state” entre indivíduos com insuficiência hepática e indivíduos saudáveis. Resultados de estudos indicam que ajustes de doses não são necessários para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, que apresentem função renal normal.

Insuficiência renal

Um estudo foi conduzido para avaliar e comparar o perfil farmacocinético de doses orais múltiplas de 500 mg de claritromicina de liberação imediata, em indivíduos saudáveis e com função renal diminuída. Em pacientes com insuficiência renal, os níveis plasmáticos, a meia-vida, C_{max} e C_{min} , tanto para claritromicina como para seu metabólito 14-OH, elevam-se e a excreção urinária diminui. A alteração destes parâmetros está correlacionada com o grau de insuficiência renal, ou seja, quanto maior a insuficiência renal, maior a alteração destes parâmetros (ver **Contraindicações** e **Posologia**).

Uso em idosos

Um estudo foi conduzido para avaliar e comparar a segurança e o perfil farmacocinético de doses múltiplas de 500 mg de claritromicina de liberação imediata em mulheres e homens idosos saudáveis com homens adultos saudáveis. No grupo de idosos, os níveis plasmáticos circulantes do fármaco inalterado e do metabólito 14-OH foram maiores e a depuração destas substâncias mais lenta do que no grupo de adultos. Entretanto, não houve diferença entre os dois grupos quando a depuração renal foi correlacionada com a depuração de creatinina. É concluído, a partir destes resultados, que qualquer efeito no uso da claritromicina está relacionado com a função renal e não com a idade.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda, subcrônica e crônica

Estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos. Em estudos de toxicidade aguda em camundongos e ratos, um rato, mas nenhum camundongo morreu após uma única gavagem de 5 g/Kg de peso corpóreo. Entretanto, a mediana da dose letal, foi maior que 5 g/kg, e muito mais alta do que a dose praticável para administração. Nenhum efeito adverso foi atribuído à claritromicina em primatas expostos a 100 mg/Kg/dia por 14 dias consecutivos ou a 35 mg/Kg/dia por um mês. Similarmente, nenhum efeito adverso foi observado em ratos expostos às doses de 75 mg/Kg/dia por um mês, 35 mg/Kg/dia por três meses ou 8 mg/Kg/dia por 6 meses. Os cães foram mais sensíveis à claritromicina, tolerando doses de 50 mg/Kg/dia por 14 dias, 10 mg/Kg/dia por um e três meses e 4 mg/Kg/dia por 6 meses, sem efeitos adversos.

Os principais sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas observadas nos estudos acima descritos incluem vômitos, fraqueza, consumo de alimentos e ganho de peso diminuído, salivação, desidratação e hiperatividade. Fezes amareladas foram eliminadas em algumas ocasiões por alguns macacos, 2 de 10, que receberam uma dose de 400 mg/kg/dia durante 28 dias.

Nesses estudos com doses tóxicas em animais, o fígado foi o principal órgão-alvo. O desenvolvimento de hepatotoxicidade em todas as espécies foi detectado pela precoce elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato e alanina aminotransferases, gama-glutamilttransferase e/ou desidrogenase láctica. A descontinuação do uso do medicamento geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais. O estômago, o timo e outros tecidos linfóides e os rins foram menos afetados em diversos estudos com doses tóxicas. Edema conjuntival e lacrimajamento, seguindo-se a posologias próximas às terapêuticas, ocorreram em cães. Utilizando-se uma posologia de 400 mg/kg/dia, alguns cães e macacos desenvolveram opacidade e/ou edema corneal.

Fertilidade, Reprodução e Teratogenicidade

Estudos de fertilidade e reprodução mostraram que doses de 150 a 160 mg/kg/dia em ratos machos e fêmeas não causaram eventos adversos no ciclo fértil, fertilidade, parto e no número e viabilidade da prole. Estudos de teratogenicidade realizados em ratos, coelhos e macacos não demonstraram qualquer efeito teratogênico com o uso de claritromicina. Apenas em um estudo adicional em Sprague-Dawley com ratos, dose similar e condições essencialmente similares, houve incidência baixa, estatisticamente insignificante (aproximadamente 6%) de anormalidades cardiovasculares. Essas anormalidades pareceram ser devido a expressão espontânea de alterações genéticas dentro da colônia.

Dois estudos realizados em camundongos revelaram uma incidência variável da fenda palatina (3 a 30%) em doses 70 vezes acima da dose habitual diária utilizada em humanos (500 mg 2x/dia), mas não mais que 35 vezes a dose máxima diária sugerindo toxicidade materna e fetal, mas não teratogenicidade.

Doses de claritromicina, aproximadamente dez vezes maiores que a dose habitual máxima utilizada em humanos, administradas em macacos a partir do 20º dia de gestação, produziram perda embrionária. Esse efeito foi atribuído à toxicidade materna da droga em altas doses. Um estudo adicional em macacas prenhes utilizando doses aproximadamente 2,5 a 5,0 vezes maiores que a dose habitual (500 mg 2x/dia) não demonstraram nenhum risco ao embrião.

O teste letal dominante em camundongos utilizando 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 70 vezes da dose máxima diária em humanos de 2x/dia) foi claramente negativo para qualquer atividade mutagênica e, em um estudo com ratos tratados com 500 mg/kg/dia (aproximadamente 35 vezes da dose máxima diária em humanos de 500 2x/dia) por 80 dias não evidenciaram riscos funcionais na fertilidade masculina em exposição à longo prazo com doses muito altas de claritromicina.

Mutagenicidade

Foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de claritromicina, através de sistemas de testes com microsomas hepáticos ativados e não ativados de ratos (Teste de Ames). Resultados desses estudos não evidenciaram potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores a 25 mcg de claritromicina, por placas de Petri. Numa concentração de 50 mcg, a droga foi tóxica para todas as cepas testadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KLARICID® UD (claritromicina) é contraindicado para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.



A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*.

A administração concomitante de claritromicina e alcaloides de ergot (ergotamina ou diidroergotamina) é contraindicada, pois pode resultar em toxicidade ao ergot.

A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (ver Interações Medicamentosas).

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *torsades de pointes* (ver Advertências e Precauções e Interações medicamentosas).

Claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalcemia (risco de prolongamento do intervalo QT).

Claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal

A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rhabdomiólise (ver Advertências e Precauções).

Claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas)

A administração concomitante com ticagrelor ou ranolazina é contraindicada.

Como a dose de 500 mg por dia não pode ser reduzida com o uso de comprimidos de claritromicina de liberação prolongada, ela está contraindicada em pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso prolongado deste medicamento, assim como com outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida.

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfechos fatais e geralmente foram associados com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada, imediatamente, se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem, tais como, anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. Difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (ver Interações Medicamentosas). A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada (ver Contraindicações)

Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, o triazolam e o midazolam intravenoso (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se precaução em relação à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos. O monitoramento da função auditiva e vestibular deve ser feito durante e após o tratamento.

Devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT, claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm), ou quando é coadministrado com outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo de QT (ver Interações



Medicamentosas). Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver seção Contraindicações).

Pneumonia: tendo em vista a resistência emergente de *Streptococcus pneumoniae* para macrolídeos, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado quando a claritromicina for prescrita para pneumonia adquirida na comunidade. Em pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com antibióticos adicionais apropriados.

Infecções de pele e tecidos moles de severidade leve a moderada: estas infecções são causadas mais frequentemente por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, os quais, ambos podem ser resistentes aos macrolídeos. Por este motivo, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado. Em casos onde antibióticos betalactâmicos não podem ser utilizados (p. ex. alergia), outros antibióticos, tais como a clindamicina, podem ser os fármacos de primeira escolha. Atualmente, considera-se que os macrolídeos somente desempenham ação em algumas infecções de pele e tecidos moles, tais como as causadas por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* e erisipela e em situações em que o tratamento com penicilinas não pode ser utilizado.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos), o tratamento com claritromicina deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

A claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4 (ver Interações Medicamentosas).

Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina.

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações). Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com outras estatinas. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estatinas. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miopatia. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. O uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A (por exemplo, fluvastatina) pode ser considerado (ver Interações Medicamentosas).

Agentes hipoglicêmicos orais/insulina: o uso concomitante de claritromicina com agentes hipoglicêmicos orais (como as sulfonilureias) e/ou insulina pode resultar em uma hipoglicemia significante. Recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose.

Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional; ou INR, em inglês) e tempo de protrombina quando claritromicina é coadministrada com varfarina. A RNI e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorados quando pacientes estiverem recebendo concomitantemente claritromicina e anticoagulantes orais.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há restrições para uso de claritromicina em idosos, desde que tenham função renal normal.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Os benefícios e os riscos da utilização de **KLARICID® UD** (claritromicina) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

Categoria de Risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: não há informações sobre os efeitos da claritromicina na capacidade de dirigir ou operar máquinas. O potencial para tontura, vertigem, confusão e desorientação, as quais podem ocorrer com o uso do medicamento, devem ser levados em conta antes do paciente dirigir ou operar máquinas.

Uso na amamentação: a segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno ainda não está estabelecida, entretanto sabe-se que a claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso em crianças: até o momento, não há dados que suportem o uso de **KLARICID® UD** (claritromicina) em pacientes na faixa etária pediátrica.

Uso em pacientes com disfunção hepática: a claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

Este medicamento contém lactose.

Pacientes com problema hereditário raro de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactose ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.



6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso dos seguintes medicamentos é estritamente contraindicado, devido à gravidade dos efeitos causados pelas possíveis interações medicamentosas:

Cisaprida, pimozida, astemizole e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*. Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (ver Contraindicações).

Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a arritmias cardíacas, tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (ver Contraindicações). Em um estudo com 14 voluntários sadios, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcaloides de ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou diidroergotamina foi associada com toxicidade aguda de ergot, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de ergot é contraindicada (ver Contraindicações).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): O uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações), uma vez que estas estatinas são metabolizadas extensivamente pela CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspenso durante o tratamento.

Deve-se ter precaução quando houver prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações onde o uso concomitante de claritromicina com estatinas não puder ser evitado, é recomendado que seja prescrito a menor dose registrada de estatina. O uso de estatina que não é dependente do metabolismo por CYP3A (ex: fluvastatina) pode ser considerado. Os pacientes devem ser monitorados por sinais e sintomas de miopatia.

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

Fármacos indutores da CYP3A4 como, por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Isto pode resultar em níveis subterapêuticos de claritromicina, levando à uma eficácia reduzida. Por isso, deve-se monitorar esses medicamentos na corrente sanguínea devido a um possível aumento dessas substâncias devido à inibição da CYP3A pela claritromicina.

A administração concomitante de claritromicina e rifabutina resultou em um aumento de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.

Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea. Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P450, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância, e aumentar os níveis de 14(R) hidróxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.

Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode estar alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.

Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg duas vezes por dia a 21 voluntários sadios conduziu a um aumento na concentração mínima média no "steady-state" de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (ASC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no "steady-state" do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.

Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O C_{max} da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%, resultando em uma dose máxima de 1 comprimido de liberação prolongada por dia. **KLARICID® UD** (claritromicina) comprimidos de liberação prolongada não deve ser administrado a pacientes com disfunção renal grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min), uma vez que esta forma farmacêutica



não permite a redução adequada da dose. Doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.

Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir (ver **Interações medicamentosas bidirecionais**).

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina.

Há relatos pós-comercialização de hipoglicemia com administração concomitante de claritromicina e disopiramida. Desta forma, os níveis de glicose no sangue devem ser monitorados durante a administração concomitante de claritromicina e disopiramida.

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, pode ocorrer a inibição da enzima CYP3A pela claritromicina, causando hipoglicemia quando usados concomitantemente. O monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado.

Interações relacionadas à CYP3A4: a coadministração de claritromicina (inibidora da enzima CYP3A) e de um fármaco metabolizado principalmente por CYP3A pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. A claritromicina deve ser usada com cuidado em pacientes recebendo tratamento com drogas conhecidas por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente se este substrato possuir uma margem de segurança estreita (ex. carbamazepina) e/ou se o substrato for totalmente metabolizado por esta enzima. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações séricas das drogas metabolizadas pela CYP3A devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo claritromicina concomitantemente. As seguintes substâncias são sabidamente ou supostamente metabolizadas pela mesma isoenzima CYP3A. São exemplos, mas não se resume a: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimizida, quinidina, sildenafil, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus, lovastatina, disopiramida, midazolam, ciclosporina, vimblastina e rifabutina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

Omeprazol: claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos saudáveis. No "steady state", as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram (C_{max} , ASC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

Sildenafil, tadalafila e vardenafila: cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, que pode ser inibida pela administração concomitante de claritromicina. A coadministração de claritromicina com sildenafil, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafil, vardenafila ou tadalafila deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

Teofilina, carbamazepina: resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.

Benzodiazepínicos: (ex. alprazolam, midazolam, triazolam) quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500 mg duas vezes por dia), a ASC do midazolam apresenta um aumento de 7 e 2,7 vezes, respectivamente. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. As mesmas precauções devem ser tomadas para outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A, incluindo triazolam e alprazolam. Para benzodiazepínicos, cuja eliminação não depende da CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), a ocorrência de interação medicamentosa é improvável.

Há relatos pós-comercialização de interações medicamentosas e de efeitos no sistema nervoso central (p. ex. sonolência e confusão) devido ao uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorar pacientes que apresentarem aumento dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos: recomenda-se precaução quanto à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos (ver **Advertências e Precauções**).

Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrolídeos são inibidores conhecidos da CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina são administradas concomitantemente, a inibição da Pgp e/ou da CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição à colchicina. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (ver **Advertências e Precauções**).



Digoxina: acredita-se que a digoxina seja um substrato da proteína transportadora de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é um inibidor conhecido de Pgp. Quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, a inibição de Pgp pela claritromicina pode elevar a exposição à digoxina. Em estudos pós-comercialização foram relatadas concentrações séricas elevadas de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser atentamente monitoradas quando pacientes estão recebendo digoxina e claritromicina simultaneamente.

Zidovudina: a administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados pelo HIV pode resultar na diminuição das concentrações de zidovudina no “steady-state”. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através do escalonamento das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos infectados pelo HIV, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxinosina. Como aparentemente a claritromicina interfere na absorção da zidovudina quando estes medicamentos são administrados simultaneamente por via oral, esta interação não deve ser um problema quando a claritromicina é administrada por via endovenosa. Esta interação é improvável quando a claritromicina é administrada por via endovenosa.

Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com drogas medicamentosas que não são sabidamente metabolizadas por esta enzima (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir: tanto a claritromicina quanto o atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A coadministração de claritromicina (500 mg - duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg uma vez por dia) resultou em aumento de duas vezes na exposição à claritromicina, decréscimo de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina e aumento de 28% na ASC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de um comprimido de claritromicina de liberação prolongada ao dia. Como a dose de 500 mg por dia não pode ser reduzida com o uso de comprimidos de claritromicina de liberação prolongada, ela está contraindicada em pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min. Doses de claritromicina superiores a 1000 mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores de protease.

Bloqueadores de canais de cálcio: deve-se ter precaução ao administrar concomitantemente claritromicina e bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, amlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica têm sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

Itraconazol: tanto a claritromicina quanto o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode levar ao aumento nos níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir, no “steady-state”, de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de ASC e C_{max} de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir e ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (ver Interações Medicamentosas – ritonavir).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KLARICID® UD (claritromicina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 - 30°C), protegido da luz e da umidade. Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de **KLARICID® UD** (claritromicina) são ovalóides e de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia habitual de **KLARICID® UD** (claritromicina) para adultos é de 1 comprimido de liberação prolongada de 500 mg, via oral, uma vez ao dia com alimento.

Nas infecções mais graves, a posologia pode ser aumentada para 1000 mg (2 comprimidos de 500 mg), uma vez ao dia.

A duração habitual do tratamento é de 5 a 14 dias, exceto os tratamentos da pneumonia adquirida na comunidade e sinusites, que requerem de 6 a 14 dias de tratamento.

Insuficiência renal

KLARICID® UD (claritromicina) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal significativa (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min), pois a redução apropriada na dose de claritromicina não é possível para essa forma farmacêutica. Para pacientes com disfunção renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 60 mL/min.), a dose deve ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de um comprimido de claritromicina de liberação prolongada ao dia.

Insuficiência hepática: não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou severa, desde que apresentem função renal normal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns e frequentes relacionadas à terapia com claritromicina tanto na população adulta quanto pediátrica são: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia e paladar alterado. Estas reações adversas geralmente são de intensidade leve e são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos.

Não houve diferença significativa na incidência destes efeitos gastrointestinais durante os estudos clínicos entre a população de pacientes com ou sem infecções micobacterianas pré-existentes.

Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Distúrbios psiquiátricos: insônia.
Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia, cefaleia e paladar alterado.
Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.
Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash* e hiperidrose.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):

Infecções e infestações: candidíase, gastroenterite e infecção vaginal.
Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.
Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia e diminuição de apetite.
Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.
Distúrbios de sistema nervoso: tontura, sonolência e tremor.
Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.
Distúrbios cardíacos: eletrocardiograma QT prolongado e palpitações.
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e do mediastino: epistaxe.
Distúrbios gastrointestinais: doença do refluxo gastroesofágico, gastrite proctalgia, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.
Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: prurido e urticária.
Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: mialgia.
Distúrbios gerais: astenia.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes* e taquicardia ventricular.
Distúrbios vasculares: hemorragia.
Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.



Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: rabdomiólise* e miopatia.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal e nefrite intersticial.

Investigacionais: RNI aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

* em alguns relatos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidamente associados à rabdomiólise, tais como as estatinas, fibratos, colchicina e alopurinol.

É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais nos adultos.

Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes com AIDS ou outros pacientes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina durante períodos prolongados para infecções por micobactérias, é frequentemente difícil distinguir os eventos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina dos sinais da doença subjacente ou de uma doença intercorrente.

Em pacientes adultos, os eventos adversos relatados por pacientes tratados com doses totais diárias de 1000 mg de claritromicina foram: náusea e vômito, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, eritema, flatulência, cefaléia, obstipação, alterações da audição, elevação sérica das transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia, insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi realizada analisando-se os valores muito fora dos níveis normais (isto é, extremamente elevados ou abaixo do limite) para os testes especificados. Com base nesse critério, cerca de 2 a 3% dos pacientes que receberam 1000 mg de claritromicina ao dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos. Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada sanguínea (BUN).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina produz sintomas gastrointestinais. Um paciente com história de distúrbio bipolar ingeriu 8 g de claritromicina comprimidos e apresentou alterações mentais, comportamento paranóico, hipocalemia e hipoxemia.

A superdose deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. Da mesma forma que com outros macrolídeos, não há evidências de que os níveis séricos da claritromicina são afetados por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS n° 1.0553.0200

Farm. Responsável: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ 6572

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires - Argentina

Importado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

Rua Michigan 735, Brooklin
São Paulo - SP
CEP: 04566-905

Tel: 55 11 5536 7000
Fax: 55 11 5536 7126





KLARICID
claritromicina
Pó liofilizado injetável
500 mg

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

KLARICID®
claritromicina

APRESENTAÇÕES

KLARICID® I.V. (claritromicina) 500 mg pó liofilizado: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

claritromicina500 mg

Excipientes: ácido lactobiônico (agente solubilizante).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

KLARICID® I.V. (claritromicina) é destinado para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microorganismos sensíveis à claritromicina. Também é destinado para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas causadas por *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium intracellulare*, e infecções localizadas causadas por *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ou *Mycobacterium kansasii*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A claritromicina apresenta eficácia similar aos betalactâmicos e outros macrolídeos no tratamento de infecções de vias aéreas altas e baixas adquiridas na comunidade e hospitalares.

Em um estudo aberto, controlado, 129 pacientes hospitalizados para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade foram randomizados 2:1 para receber levofloxacino (500 mg 2 x/dia) ou antibioticoterapia intravenosa seguida de oral consistindo de ceftriaxona (2 g a cada 24 horas) com ou sem claritromicina (500 mg a cada 12 horas) seguido por antibioticoterapia oral (um betalactâmico na maioria dos pacientes). A pneumonia adquirida na comunidade resolveu em 91,1% dos pacientes do grupo levofloxacina e 91,9% dos pacientes no grupo terapia sequencial intravenosa para oral.

Outro estudo avaliou a eficácia da formulação intravenosa de claritromicina, permitindo a terapia sequencial intravenosa para oral. Duzentos e noventa pacientes foram tratados com claritromicina 500 mg duas vezes ao dia, seguida por 4-5 dias da mesma posologia por via oral. Cento e setenta e dois pacientes foram internados devido a falha terapêutica (122 cefalosporinas e 48 por penicilinas) e 203 apresentavam comorbidades (principalmente cardiovasculares). O trabalho evidenciou uma melhora clínica e radiológica em 90% dos pacientes em 10-15 dias. Os resultados indicaram que a claritromicina intravenosa é uma terapia efetiva e segura.

Referências bibliográficas

- Parola D, Dell'Orso D, Tersano C. et al. "Efficacy and safety of clarithromycin in the treatment of community acquired pneumonia": *Recenti Prog Med.* 2000, 91910: 12-5.
- Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T. et al. "Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia": *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(2): 82-8. Epub 2004 Jan 15.
- Langtry HD, Brogden RN. "Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients". *Drugs.* 1997; 53(6):973-1004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Microbiologia**



A claritromicina exerce sua ação antibacteriana através de sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese protéica.

A claritromicina apresenta excelente atividade in vitro tanto contra cepas padronizadas de bactérias quanto de bactérias isoladas na clínica. A claritromicina é altamente potente contra uma grande variedade de organismos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina geralmente são uma diluição \log_2 mais potentes do que as CIMs da eritromicina.

Os dados in vitro também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter pylori*; essa atividade da claritromicina é mais acentuada em pH neutro do que em pH ácido. Dados in vitro e in vivo mostram que este antibiótico apresenta atividade contra espécies de micobactérias clinicamente significativas. Os dados in vitro indicam que espécies de *Enterobacteriaceae* e de pseudomonas e outros bacilos gram-negativos não fermentadores de lactose não são sensíveis a claritromicina.

A claritromicina tem se mostrado ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microorganismos, tanto in vitro quanto em infecções clínicas:

Microorganismos gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

Microorganismos gram-negativos aeróbios: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Outros microorganismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Micobactérias: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC) consistindo de: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*.

A produção de betalactamase não deve apresentar efeitos sobre a atividade da claritromicina.

NOTA: a maioria das cepas de estafilococos resistentes à meticilina e à oxacilina são resistentes à claritromicina.

Helicobacter: *Helicobacter pylori*. Em culturas realizadas antes do tratamento, o *H. pylori* foi isolado e as CIMs da claritromicina foram determinadas em 104 pacientes. Destes, quatro pacientes apresentavam cepas resistentes, dois apresentavam cepas com sensibilidade intermediária e 98 apresentavam cepas sensíveis.

Os seguintes dados in vitro estão disponíveis, mas seu significado clínico é desconhecido. A claritromicina apresenta atividade in vitro contra a maioria das cepas dos seguintes microorganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas devidas a esses microorganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

Microorganismos gram-positivos aeróbios: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (Grupos C, F e G), *Streptococcus viridans*.

Microorganismos gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Microorganismos gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Microorganismos gram-negativos anaeróbios: *Bacteroides melaninogenicus*.

Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*.

Campilobacter: *Campylobacter jejuni*.

O principal metabólito da claritromicina em humanos e outros primatas é o metabólito microbiologicamente ativo 14-OH-claritromicina. Este metabólito é tão ativo quanto, ou 1 a 2 vezes menos ativo do que a substância-mãe para a maioria dos microorganismos, exceto contra o *H. influenzae* contra o qual é duas vezes mais ativo. A substância-mãe e o metabólito 14-OH exercem tanto atividade aditiva quanto efeito sinérgico sobre o *H. influenzae* in vitro e in vivo, dependendo da cepa bacteriana.

A claritromicina se mostrou duas a dez vezes mais ativa do que a eritromicina em vários modelos experimentais em animais. Foi demonstrado, por exemplo, que ela é mais ativa do que a eritromicina em infecções sistêmicas, em abscessos subcutâneos e infecções do trato respiratório em camundongos, causadas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*. Em cobaias com infecção por *Legionella* este efeito foi mais pronunciado; uma dose intraperitoneal de 1,6 mg/kg/dia de claritromicina foi mais efetiva do que 50 mg/kg/dia de eritromicina.

Testes de Sensibilidade

Os métodos quantitativos que requerem medida dos diâmetros das zonas fornecem estimativas mais precisas da sensibilidade antibiótica. Um procedimento recomendado utiliza discos impregnados com 15 mcg de claritromicina para testar a sensibilidade (teste de difusão de Kirby-Bauer); as interpretações correlacionam o diâmetro das zonas do disco de teste com os valores das CIMs para a claritromicina. As CIMs são determinadas pelo método de diluição em caldo ou ágar. Com este procedimento, um relatório do laboratório de "sensível" indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um relatório de "resistente" indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um relatório de "sensibilidade intermediária" sugere que o efeito terapêutico da substância pode ser duvidoso ou que o organismo poderia ser sensível se fossem utilizadas doses maiores (este último também é referido como "moderadamente sensível").

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição, Biotransformação e Eliminação



Em um estudo clínico de dose única em voluntários, a claritromicina foi administrada por via intravenosa nas doses de 75 mg, 125 mg, 250 mg e 500 mg, em volumes de 100 mL infundidos durante 30 minutos, e 500 mg, 750 mg ou 1000 mg, em volumes de 250 mL infundidos durante 60 minutos. Os picos de concentração média (C_{max}) da substância-mãe variaram de 5,16 mcg/mL após 500 mg, a 9,40 mcg/mL após 1000 mg (60 minutos de infusão). O pico da concentração média (C_{max}) do metabólito 14-OH-claritromicina variou de 0,66 mcg/mL após a dose de 500 mg até 1,06 mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos).

A meia-vida sérica média, na fase terminal, da substância-mãe foi dose-dependente, variando de 3,8 horas após 500 mg a 4,5 horas após 1000 mg (60 minutos de infusão). A meia-vida plasmática média estimada para o metabólito 14-hidroxiado apresentou alguns aumentos dependentes da dose com as doses mais elevadas e variou de 7,3 horas após a dose de 500 mg até 9,3 horas após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos). A média da área sob a curva concentração vs tempo (ASC) apresentou um aumento não linear dependente da dose para a substância-mãe de 22,29 h.mcg/mL após a dose de 500 mg, para 53,26 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg. A média da área sob a curva concentração vs tempo (ASC) para o metabólito 14-hidroxiado variou de 8,16 h.mcg/mL após a dose de 500 mg para 14,76 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos).

Em um estudo clínico de doses múltiplas no período de 7 dias, pacientes receberam infusões de 125 mg e 250 mg de claritromicina por via intravenosa, em volumes de 100 mL durante 30 minutos, ou 500 mg e 750 mg, em volumes de 250 mL durante 60 minutos; as doses foram administradas com intervalos de 12 horas.

Nesse estudo, os picos médios de concentração de claritromicina (C_{max}) no "steady-state" aumentaram de 5,5 mcg/mL com doses de 500 mg para 8,6 mcg/mL com doses de 750 mg. A meia-vida aparente terminal foi de 5,3 horas após a infusão da dose de 500 mg durante 60 minutos e 4,8 horas após a infusão da dose de 750 mg durante 60 minutos.

A C_{max} no "steady-state" observada para o metabólito 14-hidroxi aumentou de 1,02 mcg/mL com a dose de 500 mg para 1,37 mcg/mL com a dose de 750 mg. As meias-vidas da fase terminal para este metabólito foram de 7,9 horas e 5,4 horas para os grupos das doses de 500 mg e 750 mg, respectivamente. Não se evidenciou nenhuma tendência relacionada com a dose.

A claritromicina administrada em doses orais de 250 mg a cada 12 horas, apresenta picos de concentração plasmática em 2 a 3 dias com média de 1mcg/mL de claritromicina e 0,6mcg/mL para o seu metabólito 14-OH-claritromicina, enquanto que a meia-vida de eliminação foi de 3 a 4 horas para a claritromicina e 5 a 6 horas para o seu metabólito 14-OH. Quando a administração é em doses de 500 mg a cada 12 horas, a C_{max} no steady-state da claritromicina e seu metabólito hidroxilado foi atingida a partir da quinta dose. Após a quinta e sétima doses, a C_{max} no "steady-state" alcançada foi de 2,7 e 2,9 mcg/mL; seu metabólito hidroxilado atingiu 0,88 e 0,83 mcg/mL, respectivamente. A meia-vida da claritromicina na dose de 500mg é de 4,5 a 4,8 horas e a do seu metabólito 14-OH é de 6,9 a 8,7 horas. A concentração de 14-OH-claritromicina não aumenta proporcionalmente com a dose de claritromicina, e aparentemente a meia-vida das duas substâncias tendem a ser mais longas com doses maiores. Esse comportamento farmacocinético não linear da claritromicina, associado com o decréscimo global na formação dos produtos 14-hidroxiados e N-dimetilados com doses maiores, indicam que o metabolismo da claritromicina aproxima-se da saturação com altas doses.

O principal metabólito encontrado no plasma humano é a 14-OH-claritromicina, com níveis de pico de 0,5 mcg/mL e 1,2 mcg/mL após doses orais de 250 mg e 1200 mg, respectivamente. Em humanos recebendo doses orais únicas de 250 mg ou 1200 mg de claritromicina, a excreção urinária atingiu 37,9% da menor dose e 46,0% da dose mais elevada. A eliminação fecal contribuiu com 40,2% e 29,1% (esta incluiu um indivíduo com apenas uma amostra de fezes contendo 14,1%) dessas respectivas doses.

Pacientes

A claritromicina e seu metabólito 14-OH são facilmente distribuídos nos tecidos e fluidos corporais. A concentração nos tecidos é normalmente maior que a concentração sérica. Exemplos de concentrações séricas nos tecidos e fluidos corporais são apresentados abaixo:

Concentração (após 250 mg a cada 12 hs)		
Tipo do tecido	Concentração no tecido (mcg/g)	Concentração sérica (mcg/mL)
Tonsila palatina	1,6	0,8
Pulmão	8,8	1,7

Pacientes com infecções por micobactérias

Apesar de não haver dados disponíveis relacionados ao uso de claritromicina por via intravenosa em infecções por micobactérias, há dados farmacocinéticos do uso de claritromicina comprimidos nessas infecções.

As concentrações no "steady-state" da claritromicina e da 14-OH-claritromicina observadas após administração das doses usuais de claritromicina a pacientes adultos infectados pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) foram semelhantes àquelas observadas em indivíduos normais. Entretanto, com as doses mais elevadas que podem ser requeridas para tratar infecções por micobactérias, as concentrações de claritromicina foram muito superiores àquelas observadas com as doses usuais. As meias-vidas de eliminação pareceram ser aumentadas nestas doses elevadas, quando comparadas com aquelas observadas com as doses usuais em indivíduos normais. As concentrações maiores de claritromicina e as vidas médias de eliminação da substância observadas com essas doses são consistentes com a conhecida não linearidade da farmacocinética da claritromicina.

Dados pré-clínicos de segurança:

Toxicidade aguda: claritromicina foi administrada por via intravenosa em camundongos, em dois estudos separados, e a DL_{50} encontrada foi de 184 mg/kg e 227 mg/kg. Estes valores são várias vezes maiores que a DL_{50} encontrada em ratos (64 mg base/kg) e são menores que os obtidos após administração em camundongos por outras vias. Os sinais de toxicidade em ambas espécies foram: diminuição da atividade e do reflexo, ataxia, tremores, dispneia e convulsões.



A autópsia e os exames histopatológicos realizados nos camundongos sobreviventes do estudo cuja DL₅₀ encontrada foi de 184 mg/kg não mostraram alterações associadas à administração intravenosa da claritromicina. Entretanto, no outro estudo com camundongos e no estudo com ratos foram encontrados nos animais que tiveram morte aguda, alterações sugestivas de edema pulmonar, juntamente com pequenas áreas de descoloração vermelho-escuras difusas dos lóbulos dos pulmões. Embora similares, os efeitos produzidos foram mais tóxicos em ratos do que em camundongos. O modo exato de toxicidade não foi determinado. Embora os sinais de toxicidade aguda tenham sugerido efeitos sobre o sistema nervoso central, as necrópsias revelaram alterações pulmonares em alguns camundongos e ratos. A toxicidade intravenosa aguda (DL₅₀ em mg/kg) em camundongos, dos metabólitos M1 (desmetil), M4 (descladinosil) e M5 (isohidroxi) foi de 200, 256 e 337 mg/kg, respectivamente, e incluiu inibição do movimento, estresse respiratório e convulsões clônicas. Aparentemente, a toxicidade destes metabólitos são comparáveis em qualidade e intensidade.

Irritação venosa aguda: as soluções intravenosas de claritromicina foram avaliadas para irritação na veia periférica da orelha de coelhos. Esse estudo demonstrou que administração de dose única em altas concentrações (7,5 mg a 30 mg/mL) apresentou irritação discreta.

Toxicidade subaguda: os estudos tiveram a duração de um mês, empregando-se doses de 15, 50 e 160 mg/kg/dia em ratos e 5, 15 e 40 mg/kg/dia em macacos. As doses mais elevadas testadas na determinação da dose em ratos (entre 20 e 640 mg/kg/dia) e em macacos (entre 5 e 80 mg/kg/dia) se mostraram tóxicas para o fígado, sistema biliar e rins, o que foi coerente com os encontrados em órgãos alvo em estudos com administração oral de claritromicina.

A ocorrência de irritação venosa grave nos estudos com duração de um mês, com as doses de 160 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente, impediram o estudo de doses elevadas para demonstrar a toxicidade nos órgãos alvo.

As doses sem efeito em ratos e macacos determinadas por estudos subagudos de um mês, foram de 50 e 15 mg/kg/dia, respectivamente, devido a irritação venosa com as doses mais elevadas.

Embriotoxicidade: estudos em ratos mostraram que, apesar da significativa toxicidade materna, manifestada por irritação venosa e diminuição do consumo de alimentos e do ganho de peso, não foi evidenciada embriotoxicidade, embrioletalidade ou teratogenicidade em nenhuma das seguintes doses testadas: 15, 50 e 160 mg/kg/dia de claritromicina por via endovenosa. Em coelhos, as doses sem efeito para toxicidade materna e fetal foram de 10 e 30 mg/kg/dia, respectivamente. Em macacos, doses aproximadamente 2,5 a 5 vezes a dose usual para uso em humanos (500 mg, 2 vezes ao dia) não produziram nenhum risco específico para os conceitos; doses dez vezes maiores do que a dose terapêutica para humanos produziram perda embrionária devida a toxicidade materna da substância por doses muito elevadas.

Mutagenicidade: foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de claritromicina através de sistemas de testes com microsomas hepáticos ativados e não ativados de ratos (teste de Ames). Resultados desses estudos não evidenciaram potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores que 25 mcg de claritromicina, por placas de Petri. Numa concentração de 50 mcg, a droga foi tóxica para todas as cepas testadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KLARICID® I.V. (claritromicina) é contraindicado para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.

A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*.

A administração concomitante de claritromicina com alcalóides de ergot (ex: ergotamina ou diidroergotamina) é contraindicada pois, pode resultar em toxicidade por ergot.

A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (ver Interações Medicamentosas).

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *torsades de pointes* (ver Advertências e Precauções e Interações medicamentosas).

Claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalcemia (risco de prolongamento do intervalo QT).

Claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.

A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver Advertências e Precauções).

Claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

A administração concomitante com ticagrelor ou ranolazina é contraindicada.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso prolongado deste medicamento, assim como com outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida.

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia foram relatadas com o uso de claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa mas geralmente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfecho fatal que geralmente foi associado com doenças subjacentes graves e/ou uso de medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada imediatamente, caso ocorram sinais e sintomas de hepatite, tais como, anorexia, icterícia, escurecimento da urina, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada. Deve ser também administrada com precaução em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (ver Interações Medicamentosas). A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada (ver Contraindicações)

Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, triazolam e midazolam intravenoso (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se precaução em relação à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos. O monitoramento da função auditiva e vestibular deve ser feito durante e após o tratamento.

Devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT, claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm), ou quando é coadministrado com outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo de QT (ver Interações Medicamentosas). Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver seção Contraindicações).

Pneumonia: tendo em vista a resistência emergente de *Streptococcus pneumoniae* para macrolídeos, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado quando a claritromicina for prescrita para pneumonia na comunidade. Em pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com antibióticos adicionais apropriados.

Infecções de pele e tecidos moles de severidade leve à moderada: estas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, ambos os quais, podem ser resistentes aos macrolídeos. Portanto, é importante que o teste de sensibilidade seja realizado. Em casos em que antibióticos betalactâmicos não podem ser utilizados (por exemplo, alergia), outros antibióticos, tais como a clindamicina, podem ser os fármacos de primeira escolha. Atualmente, considera-se que os macrolídeos somente desempenham ação em algumas infecções de pele e tecidos moles, como as causadas por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* e erisipelas e em algumas situações em que o tratamento com penicilinas não pode ser utilizado.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, tais como, anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos), o tratamento com claritromicina deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

A claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4 (ver Interações Medicamentosas).

Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina.



Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações). Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com outras estatinas. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estatinas. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miopatia. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. O uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A (por exemplo, fluvastatina) pode ser considerado.

Agentes hipoglicêmicos orais / insulina: o uso concomitante da claritromicina com agentes hipoglicêmicos orais (como as sulfonilureias) e/ou insulina pode resultar em hipoglicemia significativa. Recomenda-se um monitoramento cuidadoso da glicose.

Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional; ou INR, em inglês) e tempo de protrombina quando claritromicina é coadministrada com varfarina. A RNI e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorados quando pacientes estiverem recebendo concomitantemente claritromicina e anticoagulantes orais.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há restrições para uso de **KLARICID® I.V.** (claritromicina) em idosos, desde que tenham função renal normal.

Uso em crianças: até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina por via intravenosa em crianças.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Os benefícios e os riscos da utilização de **KLARICID® I.V.** (claritromicina) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na amamentação: a segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno ainda não está estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso em pacientes com disfunção renal: deve-se ter cautela na administração de claritromicina em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Uso em pacientes com disfunção hepática: não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave, desde que apresentem função renal normal. A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: não há informações sobre os efeitos da claritromicina na capacidade de dirigir ou operar máquinas. O potencial para tontura, vertigem, confusão e desorientação, os quais podem ocorrer com o uso do medicamento, devem ser levados em conta antes do paciente dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso dos seguintes medicamentos é estritamente contraindicado, devido à gravidade dos efeitos causados pelas possíveis interações medicamentosas:

Cisaprida pimizida, astemizole e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsades de pointes. Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimizida (ver Contraindicações).

Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a arritmias cardíacas, tais como, prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsades de pointes (ver Contraindicações). Em um estudo com 14 voluntários saudáveis, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares tem sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcalóides de ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou diidroergotamina foi associada com toxicidade aguda de ergot, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcalóides de ergot é contraindicada (ver Contraindicações).



Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): O uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver Contraindicações), uma vez que estas estatinas são metabolizadas extensivamente pela CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo rhabdomiólise. Foram recebidos relatos de rhabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspenso durante o tratamento.

Deve-se ter precaução quando houver prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações onde o uso concomitante de claritromicina com estatinas não puder ser evitado, é recomendado que seja prescrito a menor dose registrada de estatina. O uso de estatina que não é dependente do metabolismo por CYP3A (ex: fluvastatina) pode ser considerado. Os pacientes devem ser monitorados por sinais e sintomas de miopatia.

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

Fármacos indutores da CYP3A4, como por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Por isso, deve-se monitorar esses medicamentos na corrente sanguínea devido um possível aumento dessas substâncias devido à inibição da CYP3A pela claritromicina.

A administração concomitante de claritromicina e rifabutina resultou em um aumento de rifabutina e diminuição dos níveis séricos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.

Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea. Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P450, tais como, efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina, podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância, e aumentar os níveis de 14(R)-hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.

Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode ser alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.

Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg duas vezes por dia a 21 voluntários saudáveis conduziu a um aumento na concentração mínima média no "steady-state" de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (ASC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no "steady-state" do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.

Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O C_{max} da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com CL_{CR} entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Para pacientes com CL_{CR} menor que 30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.

Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir (ver Interações medicamentosas bidirecionais).

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopirâmida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina.

Há relatos pós-comercialização de hipoglicemia com administração concomitante de claritromicina e disopirâmida. Desta forma, os níveis de glicose no sangue devem ser monitorados durante a administração concomitante de claritromicina e disopirâmida.

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, pode ocorrer a inibição da enzima CYP3A pela claritromicina, causando hipoglicemia quando usados concomitantemente. O monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado.



Interações relacionadas à CYP3A4: a coadministração de claritromicina, inibidora da enzima CYP3A, e de um fármaco metabolizado principalmente por CYP3A pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. A claritromicina deve ser usada com cuidado em pacientes recebendo tratamento com drogas conhecidas por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente, se este substrato possuir uma margem de segurança estreita (ex. carbamazepina) e/ou se o substrato for totalmente metabolizado por esta enzima. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações séricas das drogas metabolizadas pela CYP3A devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo claritromicina concomitantemente.

As seguintes substâncias são sabidamente, ou supostamente metabolizadas pela mesma isoenzima CYP3A. São exemplos, mas não se resume a: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramide, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, pimizida, quinidina, rifabutina, sildenafil, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus e vimblastina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

Omeprazol: claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos saudáveis. No "steady state", as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram (C_{max} , ASC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

Sildenafil, tadalafila e vardenafila: cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, que pode ser inibida pela administração concomitante de claritromicina. A coadministração de claritromicina com sildenafil, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafil, vardenafila ou tadalafila deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

Teofilina, carbamazepina: resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento discreto, mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.

Benzodiazepínicos: (ex. alprazolam, midazolam, triazolam) quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500 mg duas vezes por dia), a ASC do midazolam apresenta um aumento de 7 e 2,7 vezes, respectivamente. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. As mesmas precauções devem ser tomadas para outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A, incluindo triazolam e alprazolam. Para benzodiazepínicos, cuja eliminação não depende da CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), a ocorrência de interação medicamentosa é improvável.

Há relatos pós-comercialização de interações medicamentosas e de efeitos no sistema nervoso central (sonolência e confusão) devido ao uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorar pacientes que apresentarem aumento dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos: recomenda-se precaução quanto à administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos.

Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrolídeos são inibidores conhecidos da CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina são administradas concomitantemente, a inibição da Pgp e/ou da CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição a colchicina. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (ver Advertências e Precauções).

Digoxina: acredita-se que a digoxina seja um substrato da proteína transportadora de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é um inibidor conhecido de Pgp. Quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, a inibição de Pgp pela claritromicina pode elevar a exposição à digoxina. Em estudos pós-comercialização foram relatadas concentrações séricas elevadas de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser atentamente monitoradas quando pacientes estão recebendo digoxina e claritromicina simultaneamente.

Zidovudina: a administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados pelo HIV pode resultar na diminuição das concentrações de zidovudina no "steady-state". Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através do escalonamento das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos infectados pelo HIV, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxiinosina. Esta interação é improvável quando a claritromicina é administrada por via endovenosa.

Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizadas por esta enzima (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são



administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir: tanto a claritromicina quanto o atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A coadministração de claritromicina (500 mg - duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg uma vez por dia) resultou em aumento de duas vezes na exposição à claritromicina, decréscimo de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina e aumento de 28% na ASC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (clearance de creatinina entre 30 e 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%. Para pacientes com clearance da creatinina <30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%, formulação adequada deve ser utilizada. Doses de claritromicina superiores a 1000 mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores de protease.

Bloqueadores de canais de cálcio: deve-se ter precaução ao administrar concomitantemente claritromicina e bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, amlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido a interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica tem sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

Itraconazol: tanto a claritromicina quanto o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode levar ao aumento nos níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários saudáveis resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir, no "steady-state", de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de ASC e C_{max} de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir e ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (ver Interações medicamentosas – ritonavir).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KLARICID® I.V. (claritromicina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C), protegido da luz e da umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição em água estéril, manter a temperatura de 5°C por até 48 horas ou manter a temperatura de 25°C por até 24 horas.

Após diluição, manter a temperatura de 5°C por até 48 horas ou manter a temperatura de 25°C por até 6 horas.

Características físicas e organolépticas

KLARICID® I.V. (claritromicina) pó liofilizado, branco a quase branco, com odor leve, aromático. O produto reconstituído é uma solução límpida, livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo da infusão:

1. PREPARAR A SOLUÇÃO INICIAL DE **KLARICID® I.V.** (CLARITROMICINA) ADICIONANDO 10 ML DE ÁGUA ESTÉRIL PARA INJEÇÃO AO FRASCO-AMPOLA COM O PÓ LIOFILIZADO. **USAR SOMENTE ÁGUA ESTÉRIL PARA**



INJEÇÃO, POIS OUTROS DILUENTES PODEM CAUSAR PRECIPITAÇÃO DURANTE A RECONSTITUIÇÃO. NÃO UTILIZAR ÁGUA DESTILADA OU DILUENTES CONTENDO CONSERVANTES OU SAIS INORGÂNICOS. QUANDO O PRODUTO É RECONSTITUÍDO COMO INDICADO, A SOLUÇÃO RESULTANTE CONTÉM UM CONSERVANTE ANTIMICROBIANO ATIVO E CADA ML DO PRODUTO RECONSTITUÍDO CONTÉM 50 MG DE CLARITROMICINA IV. A SOLUÇÃO DEVE SER AGITADA ATÉ A COMPLETA SOLUBILIZAÇÃO DO PRODUTO.

- Produto reconstituído:** estudos químicos e físicos demonstraram estabilidade por 48 horas a 5°C e por 24 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento até o uso do produto são de inteira responsabilidade do usuário, e não devem ser mais longos do que 24 horas em temperatura entre 2° a 8°C, a menos que a reconstituição tenha sido feita em condições de assepsia controladas e validadas.
- O produto reconstituído (500 mg em 10 mL de água estéril para injeção) deverá ser adicionado a um mínimo de 250 mL de uma das seguintes soluções, antes da administração:
 - Solução de glicose 5% em Ringer lactato
 - Glicose 5%
 - Ringer lactato
 - Glicose 5% em cloreto de sódio 0,3%
 - Glicose 5% em cloreto de sódio 0,45%
 - Normosol-M em glicose 5%
 - Normosol-R em glicose 5%
 - Cloreto de sódio 0,9%

4. Produto diluído: estudos químicos e físicos demonstraram estabilidade por 48 horas a 5°C e por 6 horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto final diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento até o uso do produto são de inteira responsabilidade do usuário, e não devem ser mais longos do que 24 horas em temperatura entre 2° a 8°C, a menos que a reconstituição tenha sido feita em condições de assepsia controladas e validadas

Nenhum medicamento ou agente químico deve ser adicionado à mistura de lactobionato de claritromicina injetável, a menos que seus efeitos na estabilidade física e/ou química da solução tenham sido anteriormente estabelecidos.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em adultos acima de 18 anos é 1,0 g ao dia, dividido em duas doses iguais, infundidas através de solução IV, durante pelo menos 60 minutos, após prévia diluição em diluente IV apropriado.

A dose diária máxima do medicamento é de 1,0 g.

KLARICID® I.V. (claritromicina) não deve ser administrado em bolus ou por via intramuscular. Administrar somente pela via intravenosa.

Até o momento, não há dados que suportem o uso de **KLARICID® I.V.** (claritromicina) em pacientes abaixo de 18 anos.

Pacientes com infecção micobacteriana: embora não haja informações sobre o uso de claritromicina IV em pacientes imunocomprometidos, há estudos sobre o uso de claritromicina oral em pacientes com HIV. O tratamento indicado para adultos com infecções disseminadas ou localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) requer doses de 1000 mg/dia, divididas em 2 doses.

A terapia endovenosa deve ser limitada a 2-5 dias para doentes graves e deve ser modificada para terapia oral tão logo seja possível, segundo julgamento médico.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com função renal comprometida, com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade da dose normal recomendada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns e frequentes relacionadas à terapia com claritromicina tanto na população adulta quanto pediátrica são: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia e paladar alterado. Estas reações adversas geralmente são de intensidade leve e são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos.

Não houve diferença significativa na incidência destes efeitos gastrointestinais durante os estudos clínicos entre a população de pacientes com ou sem infecções micobacterianas pré-existentes.

Reações muito comuns (≥ 1/10):

Ligadas ao local de administração: flebite no local da injeção.

**Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):**

Distúrbios psiquiátricos: insônia.
Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia, cefaleia e paladar alterado.
Distúrbios vasculares: vasodilatação.
Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.
Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash*, hiperidrose.
Ligadas ao local de administração: dor e inflamação no local da injeção.

Reações incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, candidíase, infecção vaginal.
Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilatoide, hipersensibilidade.
Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia, diminuição de apetite.
Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.
Distúrbios de sistema nervoso: perda de consciência, discinesia, tontura, tremor e sonolência.
Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.
Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, fibrilação atrial, eletrocardiograma QT prolongado, extrassístole e palpitações.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: asma e embolia pulmonar.
Distúrbios gastrointestinais: esofagite, gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.
Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: dermatite bolhosa, prurido e urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: rigidez musculoesquelética.
Distúrbios renais e urinários: creatinina e ureia sanguínea aumentadas.
Distúrbios gerais: astenia.
Investigacionais: relação albumina globulina anormal.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
Distúrbios cardíacos: torsades de pointes e taquicardia ventricular.
Distúrbios vasculares: hemorragia.
Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, *rash* associado ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.
Distúrbios renais e urinários: disfunção renal e nefrite intersticial.
Investigacionais: INR aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

Pacientes imunocomprometidos

Embora não se disponham de dados referentes ao uso da claritromicina intravenosa nesta população de pacientes, estão disponíveis dados referentes ao uso oral da claritromicina em pacientes infectados pelo HIV.

Em pacientes com AIDS ou outros pacientes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina durante períodos prolongados para infecções por micobactérias, é frequentemente difícil distinguir os eventos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina dos sinais da doença subjacente ou de uma doença intercorrente.

Em pacientes adultos, os eventos adversos frequentemente relatados por pacientes tratados com dose oral diária de 1000 mg de claritromicina foram: náuseas, vômitos, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea (*rash*), flatulência, cefaleia, constipação, alterações da audição e elevação sérica das transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia, insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi feita analisando-se os valores muito anormais para os testes especificados (isto é, extremamente elevados ou abaixo do limite). Com base nesse critério, cerca de 2 a 3% dos pacientes que receberam 1000 mg de claritromicina/dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos. Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada sanguínea (BUN).



Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem de claritromicina IV, a infusão deve ser descontinuada e devem ser instituídas todas as medidas de suporte apropriadas.

Relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina produz sintomas gastrointestinais. Um paciente com história de distúrbio bipolar ingeriu 8 g de claritromicina comprimidos e apresentou alterações mentais, comportamento paranóico, hipocalcemia e hipoxemia.

A superdose deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. Da mesma forma que com outros macrolídeos, não há evidências de que os níveis séricos da claritromicina são afetados por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0200

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Famar L'Aigle
Saint-Remy-Sur-Avre - França

Importado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Abbott Center
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

