



BULA PACIENTE 1/2

Nome do Medicamento: claritromicina

Apresentação: 500 MG PO LIOF INJ IV CT FA VD INC

Fabricado por: Agila Specialties Pvt Limites (Speciality Formulation Facility)

MODELO DE BULA PARA PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

claritromicina

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Clarithromicina 500 mg pó liofilizado para solução injetável - embalagem com 1 frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

claritromicina 500 mg

Excipientes: ácido lactobiônico e álcool isopropílico.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A claritromicina é destinada para o tratamento de infecções de vias respiratórias superiores (exemplos: faringite e sinusite) e inferiores (exemplos: bronquite e pneumonia), infecções de pele e tecidos moles (exemplos: foliculite, celulite, erisipela), causadas por todos os microrganismos sensíveis à claritromicina. Também é destinado para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas causadas por micobactérias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A claritromicina é um antibiótico do tipo macrolídeo que exerce sua ação antibacteriana inibindo a produção de proteínas pelas bactérias sensíveis à claritromicina.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A claritromicina é contraindicada para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade (alergia) aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula (ver Composição).

Também está contraindicado se você estiver fazendo uso de um dos seguintes medicamentos: astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina, e se você estiver com hipocalêmia (diminuição do potássio no sangue), pois pode causar um prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (distúrbio no ritmo cardíaco).

O uso deste medicamento com alcaloides do ergot (exemplo: ergotamina ou dihidroergotamina) é contraindicado, pois ele pode resultar em aumento da toxicidade dos derivados do ergot (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração deste medicamento com midazolam oral é contraindicada (ver Interações Medicamentosas).

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) ou arritmia ventricular do coração, incluindo *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular).

Este medicamento não deve ser utilizado em combinação com colchicina.

O uso deste medicamento junto com ticagrelor ou ranolazina é contraindicado.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que sofrem de insuficiência hepática (no fígado) grave em combinação com insuficiência renal (nos rins).

Este medicamento não deve ser utilizado em combinação com uma estatina (exemplo: lovastatina ou simvastatina), pois aumenta o risco de o paciente ter miopatia (doença muscular), incluindo rabdomiólise (destruição do músculo esquelético).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 pelo médico.

Clarithromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite, como fata de apetite (anorexia), pele amarelada (icterícia), urina escura, coceira ou sensibilidade abdominal.

Diarreia associada à infecção por *Clostridium difficile* foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo clarithromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do intestino, o que pode levar à proliferação de *Clostridium difficile* (bactéria causadora da diarreia), portanto a existência dessa bactéria deve ser considerada pelo médico em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso do antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência desta bactéria foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

A clarithromicina deve ser administrada com cuidado a pacientes com alteração da função do fígado ou dos rins uma vez que, a clarithromicina é eliminada principalmente pelo fígado. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função dos rins.

Recomenda-se precaução quanto à administração de clarithromicina juntamente com triazolam e midazolam intravenoso (aplicado na veia) (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se precaução em relação à administração de clarithromicina juntamente com outros medicamentos ototóxicos (tóxicos para o sistema auditivo), 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 (alteração no eletrocardiograma), clarithromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia (diminuição do magnésio no sangue, frequência cardíaca baixa (< 50 bpm), ou quando for utilizado junto com outro medicamento associado com prolongamento do intervalo de QT (ver Interações Medicamentosas).

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

Seu médico deve realizar o teste de sensibilidade quando prescrever clarithromicina para pneumonia e infecções de pele e tecidos moles de severidade leve a moderada. Se a sua

pneumonia foi adquirida em hospitais, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com outros antibióticos adequados prescritos pelo médico.

No caso de reações de hipersensibilidade (alergia) aguda severa, como anafilaxia (reação alérgica aguda), síndrome de Stevens-Johnson (eritema bolhoso multiforme), necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de Henoch-Schönlein (forma de púrpura não trombocitopênica), a terapia com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

É contraindicado o uso de claritromicina em conjunto com lovastatina ou simvastatina, o que aumenta a concentração de claritromicina no sangue e aumenta o risco de miopatia (doença muscular), incluindo a rabdomiólise (necrose ou desintegração no músculo esquelético). Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou simvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina não pode ser evitado, é recomendado que seu médico prescreva a menor dose registrada de estatina.

O uso da claritromicina em conjunto com agentes hipoglicêmicos orais (medicamentos que controlam os níveis de açúcar no sangue usados no tratamento de diabetes, como as sulfonilureias) e/ou uso de insulina, pode causar hipoglicemia (diminuição dos níveis de açúcar no sangue). Seu médico deverá monitorar cuidadosamente o nível de glicose do seu sangue.

Quando a claritromicina é utilizada junto com anticoagulantes orais (medicamentos que diminuem ou evitam a formação de coágulos no sangue exemplo: varfarina) há um risco sério de hemorragia e alteração de exames de controle da coagulação [elevação do tempo de protrombina e no Índice Internacional Normalizado (do inglês *International Normalized Ratio – INR*)]. Seu médico deverá monitorar o tempo de INR e os níveis de protrombina no sangue se você estiver tomando claritromicina junto com anticoagulantes orais.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há restrições para uso de claritromicina por via intravenosa (na veia) em idosos.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina por via intravenosa (na veia) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, 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. A claritromicina é eliminada pelo leite materno.

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

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, que podem ocorrer com o uso do medicamento, devem ser levados em conta antes do paciente dirigir ou operar máquinas.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Cisaprida: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas (batimento irregulares do coração), tais como, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular). Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida.

Terfenadina: foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina, resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas (batimentos irregulares do coração), tais como, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular). Efeitos similares foram observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcaloides do ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou diidroergotamina foi associada com toxicidade aguda dos derivados do ergot, caracterizada por vasospasmos e isquemia (redução do fluxo sanguíneo) das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com estes medicamentos é contraindicada.

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas):

O uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou simvastatina é contraindicado (ver contraindicações), devido ao possível aumento do risco de miopatia, incluindo rhabdomiólise. Foram recebidos relatos de rhabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina junto com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, o tratamento com lovastatina ou simvastatina deve ser suspenso neste período.

Deve-se ter precaução quando houver prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações onde o uso em conjunto de claritromicina com estatinas não puder ser evitado, o é recomendado que seja prescrita 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 induktores da CYP3A4 como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João podem levar à redução de eficácia da claritromicina. A administração de claritromicina com rifabutina resultou em um aumento da concentração de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte (inflamação de parte ou toda a úvea, a camada média vascular do olho).

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes induktores do metabolismo do citocromo P450, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, o efeito terapêutico

pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina com 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 pelo seu médico.

Fluconazol: não é necessário ajuste da dose de claritromicina.

Ritonavir: não é necessária a diminuição da dose em pacientes com função normal dos rins. Entretanto, em pacientes com disfunção dos rins, ajustes deverão ser considerados pelo seu médico. 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 dos rins, quando o ritonavir for utilizado juntamente com outros medicamentos com função semelhante (inibidores da protease), tais como, atazanavir e saquinavir.

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular), que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados pelo médico durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis sanguíneos 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 disopramida.

Agentes hipoglicêmicos orais/insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, pode ocorrer hipoglicemia quando usados junto com a claritromicina. 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 pela CYP3A, pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações sanguíneas 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: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimozida, quinidina, sildenafile, simvastatina, 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: as concentrações sanguíneas de omeprazol aumentaram com a administração concomitante de claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafila: uma redução na dose de sildenafil, vardenafila ou tadalafil deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

Teofilina, carbamazepina: existe um aumento discreto, mas significativo, nos níveis de teofilina ou de carbamazepina quando algum desses medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina. Os níveis séricos desses medicamentos devem ser bem controlados em pacientes que os usam concomitantemente com a claritromicina.

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, há um aumento nas concentrações de midazolam. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam por 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, 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.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos: recomenda-se precaução quanto à administração conjunta de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos (tóxicos para o sistema auditivo), especialmente com aminoglicosídeos.

Colchicina: quando a claritromicina e a colchicina são administradas concomitantemente, pode haver um aumento da exposição à colchicina. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina.

A dose da colchicina deve ser reduzida quando coadministrada com claritromicina em pacientes com funções renal e hepática normais. O uso concomitante de claritromicina e colchicina é contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Digoxina: quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, pode haver um aumento da exposição à digoxina. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações sanguíneas de digoxina devem ser atentamente monitoradas pelo médico 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. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através da administração das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxi-inosina. É improvável que esta interação ocorra quando a claritromicina é administrada por via intravenosa (na veia).

Fenitoína e valproato: é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos, pois foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir: pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (depuração de creatinina entre 30 e 60 ml/min), a

dose de claritromicina deverá ser reduzida pela metade pelo médico. Para pacientes com depuração da creatinina <30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75% e utilizada uma formulação adequada. 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 com bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, amlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão (pressão arterial baixa). As concentrações no sangue de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Pressão arterial baixa (hipotensão), alterações da frequência e/ou ritmo do coração (bradiarritmia) e acidose lática tem sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil juntos.

Itraconazol: a claritromicina pode levar a aumento nos níveis sanguíneos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis sanguíneos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente pelo médico quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos são coadministrados por um período limitado de tempo. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Consevhar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas

A claritromicina é um pó liofilizado branco a quase branco.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento só pode ser administrado por um profissional da saúde. Ele saberá como administra-lo através de informações contidas na bula para o profissional de saúde.

Posologia

A dose recomendada de claritromicina, para adultos acima de 18 anos, é 1 grama ao dia, dividido em duas doses iguais, infundidas gota a gota através de solução IV, durante pelo menos 60 minutos, após prévia diluição com água estéril para injeção.

A dose diária máxima do medicamento é de 1 g.

A claritromicina não deve ser administrada em bolus ou por via intramuscular. Administrar somente por via intravenosa (na veia).

Pacientes pediátricos: até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina em pacientes com idade abaixo de 18 anos.

Pacientes idosos: dose igual para adultos, se não tiverem insuficiência renal (dos rins) severa.

Pacientes com insuficiência renal (dos rins): com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade da dose normal recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática (do fígado): não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave, desde que apresentem função dos rins normal.

Pacientes com infecção por micobactérias: 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. cheloneae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) requer doses de 1000 mg/dia, divididas em 2 doses.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento só pode ser administrado por um profissional da saúde.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Ligadas ao local de administração: inflamação da veia no local da injeção.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios de sistema nervoso: cefaleia e paladar alterado.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômitos, dispepsia (indigestão), náusea, dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): teste de função hepática anormal.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash* (erupção cutânea), hiperidrose (suor excessivo).

Ligadas ao local de administração: dor e inflamação no local da injeção.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: celulite, candidíase, infecção vaginal.

Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia (diminuição de leucócitos).

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilactoide (alergia severa), hipersensibilidade (alergia).

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia, diminuição de apetite.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.

Distúrbios de sistema nervoso: perda de consciência, discinesia (movimentos repetitivos involuntários), tontura, sonolência e tremor.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva, timido (zumbido).

Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, fibrilação atrial (ritmo anormal do coração), eletrocardiograma QT prolongado, extrassístole (tipo de arritmia cardíaca), palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: asma, embolia pulmonar (bloqueio de artéria no pulmão).

Distúrbios gastrintestinais: esofagite (inflamação do esôfago), gastrite, estomatite (inflamação da boca ou gengivas), glossite (inflamação na língua), constipação, boca seca, eructação, flatulência.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): aumento de enzimas do fígado, tais como, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: dermatite bolhosa (inflamação sob a forma de bolhas), prurido (coceira), urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: rigidez musculoesquelética.

Distúrbios renais e urinários: aumento na creatinina e ureia sanguínea.

Distúrbios gerais: astenia (perda de força).

Investigacionais: relação albumina globulina anormal.

Reações de frequência desconhecida (reações adversas de experiências pós-comercialização, as quais não podem ser estimadas de acordo com os dados disponíveis):

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa (inflamação do intestino grosso), erisipela.

Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose (diminuição de granulócitos), trombocitopenia (diminuição de plaquetas).

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática (hipersensibilidade aguda), angioedema (inchaço das camadas mais profundas da pele).

Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.

Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia (perda total de gustação), parosmia (distorções no sistema olfativo), anosmia (perda total do olfato) e parestesia (sensações anormais do corpo, tais como, dormência, formigamento).

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.

Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes* (tipo de taquicardia), taquicardia ventricular.

Distúrbios vasculares: hemorragia.

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): disfunção hepática, icterícia hepatocelular.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.

Distúrbios músculosqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia (doença muscular).

Distúrbios renais e urinários: disfunção renal, nefrite intersticial (inflamação e inchaço do tecido intersticial dos rins).

Investigacionais: exames de coagulação (Índice Internacional Normalizado aumentado (do inglês, International Normalized Ratio – INR), tempo de protrombina prolongado), cor de urina anormal.

Há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando usada juntamente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência dos rins. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes.

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

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 (síndrome da imunodeficiência adquirida) 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 dose total diária de 1000 mg de claritromicina foram: náuseas, vômitos, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, eritema (vermelhidão), flatulência, cefaleia (dor de cabeça), constipação (prisão de ventre), alterações da audição e elevações das transaminases (enzimas). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia (falta de ar), insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi feita analisando-se os valores muito anormais (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/dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases (enzimas) e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos (glóbulos brancos). Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada no sangue (BUN).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem de claritromicina, 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. 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 sanguíneos da claritromicina sejam afetados por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS: 1.3764.0107

Farm. Resp.:

Dra. Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198

Fabricado por: Agila Specialties Pvt Limites (Speciality Formulation Facility) 19, Plot N° 284

B/1, Bommasandra, Jigani Link Road, Industrial Area, Anekal Taluk Bangalore – Índia



Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.
CNPJ: 02.433.631/0001-20
Indústria Brasileira

Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.



claritromicina_BU_PAC_02.14

BULA PACIENTE 2/2

Nome do Medicamento: claritromicina

Apresentação: 500 MG PO LIOF INJ IV CT 10 FA VD INC

Fabricado por: ASPEN SVP (Pty) Ltd.

MODELO DE BULA PARA PACIENTE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

claritromicina

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Clarithromicina 500 mg pó liofilizado para solução injetável - embalagem com 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

claritromicina500 mg

Excipientes: ácido lactobiônico e álcool isopropílico.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A claritromicina é destinada para o tratamento de infecções de vias respiratórias superiores (exemplos: faringite e sinusite) e inferiores (exemplos: bronquite e pneumonia), infecções de pele e tecidos moles (exemplos: foliculite, celulite, erisipela), causadas por todos os microrganismos sensíveis à claritromicina. Também é destinado para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas causadas por micobactérias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A claritromicina é um antibiótico do tipo macrolídeo que exerce sua ação antibacteriana inibindo a produção de proteínas pelas bactérias sensíveis à claritromicina.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A claritromicina é contraindicada para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade (alergia) aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula (ver Composição).

Também está contraindicado se você estiver fazendo uso de um dos seguintes medicamentos: astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina, e se você estiver com hipocalêmia (diminuição do potássio no sangue), pois pode causar um prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (distúrbio no ritmo cardíaco).

O uso deste medicamento com alcaloides do ergot (exemplo: ergotamina ou dihidroergotamina) é contraindicado, pois ele pode resultar em aumento da toxicidade dos derivados do ergot (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração deste medicamento com midazolam oral é contraindicada (ver Interações Medicamentosas).

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) ou arritmia ventricular do coração, incluindo *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular).

Este medicamento não deve ser utilizado em combinação com colchicina.

O uso deste medicamento junto com ticagrelor ou ranolazina é contraindicado.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que sofrem de insuficiência hepática (no fígado) grave em combinação com insuficiência renal (nos rins).

Este medicamento não deve ser utilizado em combinação com uma estatina (exemplo: lovastatina ou simvastatina), pois aumenta o risco de o paciente ter miopatia (doença muscular), incluindo rabdomiólise (destruição do músculo esquelético).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 pelo médico.

Clarithromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite, como fata de apetite (anorexia), pele amarelada (icterícia), urina escura, coceira ou sensibilidade abdominal.

Diarreia associada à infecção por *Clostridium difficile* foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo clarithromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do intestino, o que pode levar à proliferação de *Clostridium difficile* (bactéria causadora da diarreia), portanto a existência dessa bactéria deve ser considerada pelo médico em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso do antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência desta bactéria foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

A clarithromicina deve ser administrada com cuidado a pacientes com alteração da função do fígado ou dos rins uma vez que, a clarithromicina é eliminada principalmente pelo fígado. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função dos rins.

Recomenda-se precaução quanto à administração de clarithromicina juntamente com triazolam e midazolam intravenoso (aplicado na veia) (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se precaução em relação à administração de clarithromicina juntamente com outros medicamentos ototóxicos (tóxicos para o sistema auditivo), 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 (alteração no eletrocardiograma), claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia (diminuição do magnésio no sangue, frequência cardíaca baixa (< 50 bpm), ou quando for utilizado junto com outro medicamento associado com prolongamento do intervalo de QT (ver Interações Medicamentosas).

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

Seu médico deve realizar o teste de sensibilidade quando prescrever claritromicina para pneumonia e infecções de pele e tecidos moles de severidade leve a moderada. Se a sua pneumonia foi adquirida em hospitais, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com outros antibióticos adequados prescritos pelo médico.

No caso de reações de hipersensibilidade (alergia) aguda severa, como anafilaxia (reação alérgica aguda), síndrome de Stevens-Johnson (eritema bolhoso multiforme), necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de Henoch-Schönlein (forma de púrpura não trombocitopênica), a terapia com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

É contraindicado o uso de claritromicina em conjunto com lovastatina ou simvastatina, o que aumenta a concentração de claritromicina no sangue e aumenta o risco de miopatia (doença muscular), incluindo a rabdomílose (necrose ou desintegração no músculo esquelético). Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou simvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina não pode ser evitado, é recomendado que seu médico prescreva a menor dose registrada de estatina.

O uso da claritromicina em conjunto com agentes hipoglicêmicos orais (medicamentos que controlam os níveis de açúcar no sangue usados no tratamento de diabetes, como as sulfonilureias) e/ou uso de insulina, pode causar hipoglicemias (diminuição dos níveis de açúcar no sangue. Seu médico deverá monitorar cuidadosamente o nível de glicose do seu sangue.

Quando a claritromicina é utilizada junto com anticoagulantes orais (medicamentos que diminuem ou evitam a formação de coágulos no sangue exemplo: varfarina) há um risco sério de hemorragia e alteração de exames de controle da coagulação [elevação do tempo de protrombina e no Índice Internacional Normalizado (do inglês *International Normalized Ratio – INR*)]. Seu médico deverá monitorar o tempo de INR e os níveis de protrombina no sangue se você estiver tomando claritromicina junto com anticoagulantes orais.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não há restrições para uso de claritromicina por via intravenosa (na veia) em idosos.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina por via intravenosa (na veia) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, 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. A claritromicina é eliminada pelo leite materno.

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

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, que podem ocorrer com o uso do medicamento, devem ser levados em conta antes do paciente dirigir ou operar máquinas.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Cisaprida: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas (batimento irregulares do coração), tais como, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular). Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida.

Terfenadina: foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina, resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a prolongamento do intervalo QT (alteração no eletrocardiograma) e arritmias cardíacas (batimentos irregulares do coração), tais como, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular). Efeitos similares foram observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcaloides do ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina foi associada com toxicidade aguda dos derivados do ergot, caracterizada por vasoespasmos e isquemia (redução do fluxo sanguíneo) das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com estes medicamentos é contraindicada.

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas):

O uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou simvastatina é contraindicado (ver contra-indicações), devido ao possível aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina junto com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, o tratamento com lovastatina ou simvastatina deve ser suspenso neste período.

Deve-se ter precaução quando houver prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações onde o uso em conjunto de claritromicina com estatinas não puder ser evitado, o é recomendado que seja prescrita 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 rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João podem levar à redução de eficácia da claritromicina. A administração de claritromicina com rifabutina resultou em um aumento da concentração de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte (inflamação de parte ou toda a úvea, a camada média vascular do olho).

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

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, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina com 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 pelo seu médico.

Fluconazol: não é necessário ajuste da dose de claritromicina.

Ritonavir: não é necessário a diminuição da dose em pacientes com função normal dos rins. Entretanto, em pacientes com disfunção dos rins, ajustes deverão ser considerados pelo seu médico. 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 dos rins, quando o ritonavir for utilizado juntamente com outros medicamentos com função semelhante (inibidores da protease), tais como, atazanavir e saquinavir.

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes* (tipo de taquicardia ventricular), que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados pelo médico durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis sanguíneos 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 disopramida.

Agentes hipoglicêmicos orais/insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, pode ocorrer hipoglicemia quando usados junto com a claritromicina. 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 pela CYP3A, pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações sanguíneas 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: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot,

alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimozida, quinidina, sildenafile, simvastatina, 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: as concentrações sanguíneas de omeprazol aumentaram com a administração concomitante de claritromicina.

Sildenafile, tadalafil e vardenafila: uma redução na dose de sildenafile, vardenafila ou tadalafil deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

Teofilina, carbamazepina: existe um aumento discreto, mas significativo, nos níveis de teofilina ou de carbamazepina quando algum desses medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina. Os níveis séricos desses medicamentos devem ser bem controlados em pacientes que os usam concomitantemente com a claritromicina.

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, há um aumento nas concentrações de midazolam. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam por 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, 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.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos: recomenda-se precaução quanto à administração conjunta de claritromicina com outros medicamentos ototóxicos (tóxicos para o sistema auditivo), especialmente com aminoglicosídeos.

Colchicina: quando a claritromicina e a colchicina são administradas concomitantemente, pode haver um aumento da exposição à colchicina. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina.

A dose da colchicina deve ser reduzida quando coadministrada com claritromicina em pacientes com funções renal e hepática normais. O uso concomitante de claritromicina e colchicina é contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Digoxina: quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, pode haver um aumento da exposição à digoxina. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações sanguíneas de digoxina devem ser atentamente monitoradas pelo médico 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. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina

administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através da administração das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento.

Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxi-inosina. É improvável que esta interação ocorra quando a claritromicina é administrada por via intravenosa (na veia).

Fenitoína e valproato: é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos, pois foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir: pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação.

Para pacientes com função renal moderada (depuração de creatinina entre 30 e 60 ml/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida pela metade pelo médico. Para pacientes com depuração da creatinina <30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75% e utilizada uma formulação adequada. 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 com bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, amlodipino, ditiazem) devido ao risco de hipotensão (pressão arterial baixa). As concentrações no sangue de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Pressão arterial baixa (hipotensão), alterações da frequência e/ou ritmo do coração (bradiarritmia) e acidose lática tem sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil juntos.

Itraconazol: a claritromicina pode levar a aumento nos níveis sanguíneos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis sanguíneos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente pelo médico quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos são coadministrados por um período limitado de tempo. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Consevar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas

A claritromicina é um pó liofilizado branco a quase branco.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento só pode ser administrado por um profissional da saúde. Ele saberá como administra-lo através de informações contidas na bula para o profissional de saúde.

Posologia

A dose recomendada de claritromicina, para adultos acima de 18 anos, é 1 grama ao dia, dividido em duas doses iguais, infundidas gota a gota através de solução IV, durante pelo menos 60 minutos, após prévia diluição com água estéril para injeção.

A dose diária máxima do medicamento é de 1 g.

A claritromicina não deve ser administrada em bolus ou por via intramuscular. Administrar somente por via intravenosa (na veia).

Pacientes pediátricos: até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina em pacientes com idade abaixo de 18 anos.

Pacientes idosos: dose igual para adultos, se não tiverem insuficiência renal (dos rins) severa.

Pacientes com insuficiência renal (dos rins): com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade da dose normal recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática (do fígado): não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave, desde que apresentem função dos rins normal.

Pacientes com infecção por micobactérias: 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. cheloneae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) requer doses de 1000 mg/dia, divididas em 2 doses.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento só pode ser administrado por um profissional da saúde.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Ligadas ao local de administração: inflamação da veia no local da injeção.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios de sistema nervoso: céfaleia e paladar alterado.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômitos, dispepsia (indigestão), náusea, dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): teste de função hepática anormal.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash* (erupção cutânea), hiperidrose (suor excessivo).

Ligadas ao local de administração: dor e inflamação no local da injeção.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: celulite, candidíase, infecção vaginal.

Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia (diminuição de leucócitos).

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilactoide (alergia severa), hipersensibilidade (alergia).

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia, diminuição de apetite.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.

Distúrbios de sistema nervoso: perda de consciência, discinesia (movimentos repetitivos involuntários), tontura, sonolência e tremor.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva, tímido (zumbido).

Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, fibrilação atrial (ritmo anormal do coração), eletrocardiograma QT prolongado, extrassístole (tipo de arritmia cardíaca), palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: asma, embolia pulmonar (bloqueio de artéria no pulmão).

Distúrbios gastrintestinais: esofagite (inflamação do esôfago), gastrite, estomatite (inflamação da boca ou gengivas), glossite (inflamação na língua), constipação, boca seca, eructação, flatulência.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): aumento de enzimas do fígado, tais como, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: dermatite bolhosa (inflamação sob a forma de bolhas), prurido (coceira), urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: rigidez musculoesquelética.

Distúrbios renais e urinários: aumento na creatinina e ureia sanguínea.

Distúrbios gerais: astenia (perda de força).

Investigacionais: relação albumina/globulina anormal.

Reações de frequência desconhecida (reações adversas de experiências pós-comercialização, as quais não podem ser estimadas de acordo com os dados disponíveis):

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa (inflamação do intestino grosso), erisipela.

Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose (diminuição de granulócitos), trombocitopenia (diminuição de plaquetas).

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática (hipersensibilidade aguda) e angioedema (inchado das camadas mais profundas da pele).

Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.

Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia (perda total de gustação), parosmia (distorções no sistema olfativo), anosmia (perda total do olfato) e parestesia (sensações anormais do corpo, tais como, dormência, formigamento).

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.

Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes* (tipo de taquicardia), taquicardia ventricular.

Distúrbios vasculares: hemorragia.

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.

Distúrbios hepatobiliares (relacionados ao fígado): disfunção hepática, icterícia hepatocelular.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.
Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia (doença muscular).
Distúrbios renais e urinários: disfunção renal, nefrite intersticial (inflamação e inchaço do tecido intersticial dos rins).
Investigacionais: exames de coagulação (Índice Internacional Normalizado aumentado (do inglês, International Normalized Ratio – INR), tempo de protrombina prolongado), cor de urina anormal.
Há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando usada juntamente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência dos rins. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes.
É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais nos adultos.

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 (síndrome da imunodeficiência adquirida) 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 dose total diária de 1000 mg de claritromicina foram: náuseas, vômitos, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, eritema (vermelhidão), flatulência, cefaleia (dor de cabeça), constipação (prisão de ventre), alterações da audição e elevações das transaminases (enzimas). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia (falta de ar), insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi feita analisando-se os valores muito anormais (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/dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases (enzimas) e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos (glóbulos brancos). Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada no sangue (BUN).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem de claritromicina, 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. 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 sanguíneos da claritromicina sejam afetados por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS: 1.3764.0107

Farm. Resp.:

Dra. Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198

Fabricado por: ASPEN SVP (Pty) Ltd., 8B Gibaud Road, Korsten, Port Elizabeth, 6020, África do Sul.



Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.



claritromicina_BU_PAC_02.14



CLARITROMICINA
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA
(BULA PARA O PACIENTE 2/2)

| Número do expediente | Nome do assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|---|--|-----------------------------|------------------------------|--|
| 0521789130 | 10459 -GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/06/2013 | 28/06/2013 | Submissão inicial com texto de bula conforme a bula do medicamento referência publicada no bulário. |
| 0561486134 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/07/2013 | 11/07/2013 | Item III - DIZERES LEGAIS – Texto da página 10 da bula do paciente: <u>Onde lia-se:</u> Registrado por: <u>Leia-se:</u> Importado por: |
| 0859934/13-3 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/10/2013 | 11/10/2013 | [1] Item III - DIZERES LEGAIS – Texto da página 10 da bula do paciente: <u>Onde lia-se:</u> Fabricado por: Agila Specialities Pvt Limites (Sterile Product Division). <u>Leia-se:</u> Fabricado por: Agila Specialties Private Limited (Sterile Product Division). [2] Exclusão da frase: “Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 28/03/2013” em atendimento ao item 4.2.1 do Guia de Submissão da Anvisa. |
| 0624325/14-8 Será gerado no momento deste peticionamento | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/08/2014 | 01/08/2014 | Item III - DIZERES LEGAIS <u>Onde lia-se:</u> Fabricado por: Agila Specialties Private Limited (Sterile Product Division). <u>Leia-se:</u> Fabricado por: ASPEN SVP (Pty) Ltd Item I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO <u>Onde lia-se:</u> embalagem com 1 frasco-ampola |



Leia-se:

embalagem com 10 frascos-ampola