

BULA PROFISSIONAL DE

SAÚDE 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 PROFISSIONAL DE SAÚDE

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A claritromicina é destinada para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os micro-organismos sensíveis à claritromicina. Também é destinada ao 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 a dos betalactâmicos e de 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), seguida 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 à 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 atividade antibacteriana através de sua ligação às subunidades 50S ribossômicas dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo lhes a síntese proteica.

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

Microrganismos Gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

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

Outros microrganismos: *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 microrganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas devidas a esses microrganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

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

Microrganismos Gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Microrganismos Gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Microrganismos 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 microrganismos, 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 resultado do laboratório de “sensível” indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um resultado de “resistente” indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um resultado 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-hidroxilado 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-hidroxilado 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-hidroxilado 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 1 mcg/mL de claritromicina e 0,6 mcg/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 atingiu 0,88 e 0,83 mcg/mL, respectivamente. A meia-vida da claritromicina na dose de 500 mg 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-hidroxilados 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 h)		
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 as 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 (iso-hidroxi) foi de 200, 256 e 337 mg/kg, respectivamente, e incluiu inibição do movimento, estresse respiratório e convulsões clônicas. Aparentemente, as toxicidades destes metabólitos são comparáveis em qualidade e intensidade.

Irritação venosa aguda: as soluções intravenosas de claritromicina foram avaliadas quanto à 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 alvos 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, embriofetalidade ou teratogenicidade em nenhuma das seguintes doses testadas: 15, 50 e 160 mg/kg/dia de claritromicina por via intravenosa. Em coelhos, as doses sem efeito quanto à 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

A claritromicina é contraindicada 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 alcaloides do 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).

A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalêmia (risco de prolongamento do intervalo QT).

A 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 simvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver Advertências e Precauções).

Clarithromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (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 em pacientes com insuficiência renal grave.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite coleística 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 com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo a sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (Dacd) 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*. A dacd 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 dacd 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, a 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). A 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 a realização de testes de sensibilidade. Em casos em que antibióticos betalactâmicos não possam 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* (erítrasma), *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 epidémica tóxica, síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco, com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de Henoch-Schönlein, 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 induktores 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 simvastatina 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 de claritromicina e estatinas não puder 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 hipoglicemiantes 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) 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 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 claritromicina IV 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: 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 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 tem sido 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 de ergot, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides do ergot é contraindicada (ver Contraindicações).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou simvastatina é contraindicado (ver Contraindicações), tendo em vista que as estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento com claritromicina aumenta a sua concentração plasmática, o que leva a um aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise, em pacientes que recebiam claritromicina concomitante com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou simvastatina deverá ser suspensa durante o curso do tratamento.

Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com estatinas. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não puder ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. Pode ser considerado o uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A4 (por exemplo, fluvastatina). Os pacientes devem ser monitorados por sinais e sintomas de miopia.

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 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. A C_{max} da claritromicina aumentou em 31%, a C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou em 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 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 CYP3A4 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,

disopiramida, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafile, 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 sadios. No “steady state”, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram (C_{max} , ASC₀₋₂₄ 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.

Sildenafile, tadalafil 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 sildenafile, vardenafila ou tadalafil pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafile, vardenafila ou tadalafil 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 amioglicosídeos.

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 lática 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 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

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

A claritromicina é um pó liofilizado branco a quase branco.

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 CLARITROMICINA ADICIONANDO 10 ML DE ÁGUA ESTÉRIL PARA INJEÇÃO AO FRASCOAMPOLA 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. A SOLUÇÃO DEVE SER AGITADA ATÉ A COMPLETA SOLUBILIZAÇÃO DO PRODUTO.

2. **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.

3. 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.

A claritromicina não deve ser administrada em bolus ou por via intramuscular. Administrar somente pela via intravenosa.

Até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina em pacientes abaixo de 18 anos.

Pacientes com infecção micobacteriana: embora não haja informações sobre o uso de claritromicina 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 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 significante 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, vômitos, 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 anafilactoide, 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 tímido.

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 músculoesqueléticos 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, 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, hipocalêmia 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

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



CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

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



claritromicina_BU_PS_02.14

BULA PROFISSIONAL DE

SAÚDE 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 PROFISSIONAL DE SAÚDE

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A claritromicina é destinada para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os micro-organismos sensíveis à claritromicina. Também é destinada ao 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 a dos betalactâmicos e de 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 levofloxacina (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), seguida 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 à 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 atividade antibacteriana através de sua ligação às subunidades 50S ribossômicas dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo lhes a síntese proteica.

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

Microrganismos Gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

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

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

Micobactérias: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium cheloneae*, *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 microrganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas devidas a esses microrganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

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

Microrganismos Gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Microrganismos Gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Microrganismos 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 microrganismos, 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 resultado do laboratório de “sensível” indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um resultado de “resistente” indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um resultado 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-hidroxilado 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-hidroxilado 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-hidroxilado 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 1 mcg/mL de claritromicina e 0,6 mcg/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 500 mg 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-hidroxilados 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 fluídos corporais são apresentados abaixo:

Concentração (após 250 mg a cada 12 h)		
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 as 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 DL_{50} 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 (DL_{50} em mg/kg) em camundongos, dos metabólitos M1 (desmetil), M4 (descladinosil) e M5 (iso-hidroxi) foi de 200, 256 e 337 mg/kg, respectivamente, e incluiu inibição do movimento, estresse respiratório e convulsões clônicas. Aparentemente, as toxicidades destes metabólitos são comparáveis em qualidade e intensidade.

Irritação venosa aguda: as soluções intravenosas de claritromicina foram avaliadas quanto à 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 alvos 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 intravenosa. Em coelhos, as doses sem efeito quanto à 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

A claritromicina é contraindicada 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 alcaloides do 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).

A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalémia (risco de prolongamento do intervalo QT).

A 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 simvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver Advertências e Precauções).

Clarithromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (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 em pacientes com insuficiência renal grave.

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 com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo a sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (Dacd) 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*. A Dacd 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 DACD 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, a 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). A 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 a realização de testes de sensibilidade. Em casos em que antibióticos betalactâmicos não possam 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* (erístrasma), *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 epidémica tóxica, síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco, com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de Henoch-Schönlein, 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 simvastatina 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 de claritromicina e estatinas não puder 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 hipoglicemiantes 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) 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 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 claritromicina IV 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: 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 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 do ergot: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina 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 do ergot é contraindicada (ver Contraindicações).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou simvastatina é contraindicado (ver Contraindicações), tendo em vista que as estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento com claritromicina aumenta a sua concentração plasmática, o que leva a um aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise, em pacientes que recebiam claritromicina concomitante com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou simvastatina deverá ser suspensa durante o curso do tratamento.

Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com estatinas. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não puder ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. Pode ser considerado o uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A4 (por exemplo, fluvastatina). Os pacientes devem ser monitorados por sinais e sintomas de miopia.

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

Fármacos induktores 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 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. A C_{max} da claritromicina aumentou em 31%, a C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou em 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 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 CYP3A4 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, disopiramida, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafile, simvastatina, 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 sadios.

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.

Sildenafile, tadalafil 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 sildenafile, vardenafila ou tadalafil pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafile, vardenafila ou tadalafil 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 amioglicosídeos.

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 bidireccionais

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, ditiazem) 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 lática 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 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

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

A claritromicina é um pó liofilizado branco a quase branco.

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 CLARITROMICINA ADICIONANDO 10 ML DE ÁGUA ESTÉRIL PARA INJEÇÃO AO FRASCOAMPOLA 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. A SOLUÇÃO DEVE SER AGITADA ATÉ A COMPLETA SOLUBILIZAÇÃO DO PRODUTO.

2. 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.

3. 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.

A claritromicina não deve ser administrada em bolus ou por via intramuscular. Administrar somente pela via intravenosa.

Até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina em pacientes abaixo de 18 anos.

Pacientes com infecção micobacteriana: embora não haja informações sobre o uso de claritromicina 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 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 significante na incidência destes efeitos gastrointestinais durante os estudos clínicos entre a população de pacientes com ou sem infecções micobacterianas pré-existentes.

Reações muito comuns ($\geq 1/10$):

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, vômitos, 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 anafilactoide, 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 tinito.

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 e 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 músculoesqueléticos 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, 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, hipocalêmia 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

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_PS_02.14

CLARITROMICINA
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA
(BULA PARA O PROFISSIONAL 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	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
Será gerado no momento deste peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			



Leia-se:

embalagem com 10 frascos-ampola