

**claritromicina**

EMS S/A

Comprimido revestido

500 mg

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### claritromicina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”.

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagens com 10, 14, 20, 28, 30\*, 42\* comprimidos.

\*Embalagem fracionável.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

claritromicina.....500 mg

Excipientes\* q.s.p.....1 comprimido

\*Amido de milho pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, água, cloreto de metileno, dióxido de titânio, etilcelulose, hipromelose + macrogol, corante amarelo laca amarelo tartazina 5 e álcool etílico.

## II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, e infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microrganismos sensíveis à claritromicina.

- Faringite, amigdalite, causadas por *Streptococcus pyogenes*;
- Sinusite maxilar aguda causada por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Streptococcus pneumoniae*.
- Bronquite crônica com exacerbação bacteriana aguda causada por *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis* ou *Streptococcus pneumoniae*.
- Tratamento de infecções de estrutura cutânea causadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*.
- Tratamento da doença de Legionnaires, causada por *Legionella pneumophila*.
- Pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae* ou *Streptococcus pneumoniae*.
- É indicado em associação com outros antimicrobianos para o tratamento do complexo *Mycobacterium avium*.

A claritromicina é indicada, em associação com inibidores da secreção ácida, para a erradicação do *Helicobacter pylori*, resultando em diminuição da recidiva de úlceras duodenais. Está demonstrado que 90 a 100% dos pacientes com úlcera duodenal estão infectados por esse patógeno e que sua erradicação reduz o índice de recorrência de úlceras duodenais, reduzindo assim a necessidade de terapêutica anti-secretora de manutenção.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Otite Média

Em um estudo clínico controlado de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, em que um número significativo de organismos produtores de beta-lactamase foram encontrados, claritromicina foi comparada com uma cefalosporina oral. Nesse estudo, critérios de avaliação muito estritos foram usados para determinar a resposta clínica. Para os 223 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico (cura mais melhora) na visita pós-terapia foi de 88% para claritromicina e 91% para a cefalosporina.

Em um número menor de pacientes, determinações microbiológicas foram feitas na visita pré-tratamento. Neste grupo, os seguintes resultados de erradicação bacteriana/cura clínica (exemplo: sucesso clínico) foram obtidos:

#### Estudo de otite média aguda dos EUA de claritromicina em comparação com os resultados de eficácia de cefalosporina

PATÓGENO	RESULTADO
<i>S. pneumoniae</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 13/15 (87%), controle: 4/5
<i>H. influenzae</i> *	Taxa de sucesso de claritromicina: 10/14 (71%), controle: 3/4
<i>M. catarrhalis</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 4/5, controle 1/1
<i>S. pyogenes</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 3/3, controle: 0/1
Geral	Taxa de sucesso de claritromicina: 30/37 (81%), controle: 8/11 (73%)

\*Nenhum pré-tratamento isolado de *H. influenzae* foi resistente a claritromicina; 6% foram resistentes ao agente de controle.

#### Segurança

A incidência de eventos adversos, primariamente diarreia e vômitos, em todos os pacientes tratados, não foi clínica ou estatisticamente diferente para os dois agentes.

Em dois outros estudos clínicos controlados de otite média aguda realizados nos Estados Unidos, em que um número significativo de organismos produtores de beta-lactamase foram encontrados, a claritromicina foi comparada com uma cefalosporina oral que continha um inibidor de beta-lactamase específico. Nesses estudos, critérios de avaliação muito estritos foram usados para determinar as respostas clínicas. Nos 233 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico combinado (cura e melhora) na visita pós-terapia foi de 91% tanto para claritromicina como para o controle.

Para os pacientes que tiveram determinações microbiológicas na visita pré-tratamento, os seguintes resultados de presunção de erradicação bacteriana/cura clínica (sucesso clínico) foram obtidos:

#### Dois estudos de otite média aguda dos EUA de claritromicina em comparação com os resultados de eficácia do inibidor de beta-lactamase/antimicrobiano

PATÓGENO	RESULTADO
----------	-----------

<i>S. pneumoniae</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 43/51 (84%), controle: 55/56 (98%)
<i>H. influenzae</i> *	Taxa de sucesso de claritromicina: 36/45 (80%), controle: 31/33 (94%)
<i>M. catarrhalis</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 9/10 (90%), controle 6/6
<i>S. pyogenes</i>	Taxa de sucesso de claritromicina: 3/3, controle: 5/5
Geral	Taxa de sucesso de claritromicina: 91/109 (83%), controle: 97/100 (97%)
* Do pré-tratamento isolado de <i>H. influenzae</i> , 3% foram resistentes a claritromicina e 10% foram resistentes ao agente de controle.	

#### Segurança

A incidência de eventos adversos em todos os pacientes tratados, principalmente diarreia (15% vs. 38%) e assadura (3% vs. 11%) em crianças pequenas, foi clínica e estatisticamente mais baixa nos pacientes tratados com claritromicina em comparação com os pacientes tratados com o controle.

#### Úlcera duodenal associada com infecção por *H. pylori*

##### Terapia de claritromicina + lansoprazol e amoxicilina

##### Erradicação de *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal

Dois estudos clínicos dos EUA randomizados, duplo-cegos em pacientes com doença de *H. pylori* e úlcera duodenal (definida como uma úlcera ativa ou histórico de úlcera ativa em um ano) avaliaram a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla de 14 dias para erradicação de *H. pylori*. Com base nos resultados desses estudos, a segurança e a eficácia do seguinte regime de erradicação foram estabelecidas:

Terapia tripla: claritromicina 500 mg duas vezes ao dia + lansoprazol a 30 mg duas vezes ao dia+ amoxicilina a 1 mg duas vezes ao dia.

O tratamento foi de 14 dias. A erradicação de *H. pylori* foi definida por dois testes negativos (cultura e histologia) em 4 a 6 semanas após o fim do tratamento.

A combinação de claritromicina mais lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla foi eficaz na erradicação de *H. pylori*. A erradicação de *H. pylori* demonstrou reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal.

Um estudo clínico randomizado, duplo cego, foi realizado nos EUA em pacientes com *H. pylori* e doença de úlcera duodenal (definida como úlcera ativa ou histórico de úlcera dentro de um ano) comparou a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla por 10 e 14 dias. Esse estudo estabeleceu que a terapia tripla de 10 dias foi equivalente à terapia tripla de 14 dias na erradicação de *H. pylori*.

#### Taxas de erradicação de *H. pylori* – Terapia tripla (claritromicina/lansoprazol/amoxicilina) Porcentagem de pacientes curados [Intervalo de confiança de 95%] (número de pacientes)

Estudo	Duração	Terapia Tripla Análise Avaliável*	Terapia Tripla Análise por intenção de tratamento#
M93-131	14 dias	92† [80,0 – 97,7] (n=48)	86† [73,3 – 93,5] (n=55)
M95-392	14 dias	86‡ [75,7 – 93,6] (n=66)	83‡ [72,0 – 90,8] (n=70)
M95-399	14 dias	85 [77,0 – 91,0] (n=113)	82 [73,9 – 88,1] (n=126)
	10 dias	84 [76,0 – 89,8] (n=123)	81 [73,9 – 87,6] (n=135)
<p>* Com base em pacientes avaliáveis com úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano) e infecção por <i>H. pylori</i> na visita basal definida com pelo menos dois de três testes endoscópicos positivos de CLOtest® (Delta West LTD., Bentley, Austrália), histologia, e/ou cultura. Os pacientes eram incluídos na análise se concluíssem o estudo. Além disso, se os pacientes saíssem do estudo devido a um evento adverso relacionado ao medicamento em estudo, eles eram incluídos na análise como falhas de terapia avaliáveis.</p> <p># Os pacientes eram incluídos na análise se tivessem infecção de <i>H. pylori</i> documentada na visita basal como definido acima e tivessem úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano). Todas as desistências foram incluídas como falha da terapia.</p> <p>† (p &lt; 0,05) versus terapia dupla de claritromicina/lansoprazol e lansoprazol/amoxicilina.</p> <p>‡ (p &lt; 0,05) versus terapia dupla de claritromicina/amoxicilina.</p> <p>O intervalo de confiança de 95% para a diferença nas taxas de erradicação, 10 dias menos 14 dias, é (-10,5; 8,1) na análise avaliável e (-9,7; 9,1) na análise por intenção de tratamento.</p>			

#### Terapia de claritromicina + omeprazol e amoxicilina

##### Erradicação de *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal

Três estudos clínicos dos EUA, randomizados, duplo-cegos em pacientes com infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal (n = 558) compararam claritromicina mais omeprazol e amoxicilina com claritromicina mais amoxicilina. Dois estudos (Estudos 126 e 127) foram conduzidos em pacientes com úlcera duodenal ativa e o terceiro estudo (Estudo 446) foi conduzido em pacientes com úlcera duodenal nos últimos 5 anos, mas sem úlcera presente na ocasião da inscrição. O regime de dosagem nos estudos foi de claritromicina a 500 mg duas vezes ao dia mais omeprazol a 20 mg duas vezes ao dia mais amoxicilina a 1 g duas vezes ao dia por 10 dias. Nos Estudos 126 e 127, pacientes que se submeteram ao regime de omeprazol também receberam um adicional de 18 dias de omeprazol a 20 mg uma vez ao dia. Os endpoints estudados foram a erradicação de *H. pylori* e cura da úlcera duodenal (estudos 126 e 127 apenas). A condição de *H. pylori* foi determinada por CLOtest®, histologia e cultura em todos os três estudos. Para um determinado paciente, a *H. pylori* seria considerada erradicada caso pelo menos dois desses testes fossem negativos e nenhum fosse positivo. A combinação de claritromicina mais omeprazol e amoxicilina foi eficaz na erradicação de *H. pylori*.

#### Taxas de acordo com o protocolo e com análise por intenção de tratamento de erradicação de *H. pylori* em % de pacientes curados [Intervalo de confiança de 95%]

	Claritromicina + omeprazol + amoxicilina	Claritromicina + amoxicilina
--	--	------------------------------

Estudo	De acordo com o protocolo†	Análise por intervenção de tratamento‡	De acordo com o protocolo†	Análise por intervenção de tratamento‡
Estudo 126	*77 [64,86] (n=64)	69 [57,79] (n=80)	43 [31,56] (n=67)	37 [27,48] (n=84)
Estudo 127	*78 [67,88] (n=65)	73 [61,82] (n=77)	41 [29,54] (n=68)	36 [26,47] (n=84)
Estudo M96-446	*90 [80,96] (n=69)	83 [74,91] (n=84)	33 [24,44] (n=93)	32 [23,42] (n=99)
† Os pacientes eram incluídos na análise se confirmassem doença de úlcera duodenal (estudos de úlcera ativa 126 e 127; histórico de úlcera dentro de 5 anos, estudo M96-446) e infecção por <i>H. pylori</i> na linha de referência definida como pelo menos dois de três testes endoscópicos positivos de CLOtest®, histologia, e/ou cultura. Os pacientes eram incluídos na análise se concluíssem o estudo. Além disso, se os pacientes saíssem do estudo devido a um evento adverso relacionado ao medicamento em estudo, os mesmos eram incluídos na análise como falhas de terapia. O impacto da erradicação do <i>H. pylori</i> na recorrência da úlcera não foi avaliado em pacientes com histórico anterior de úlcera. ‡ Os pacientes eram incluídos na análise se tivessem infecção por <i>H. pylori</i> documentada na linha de referência e se tivessem úlcera duodenal confirmada. Todas as desistências foram incluídas como falha da terapia. * $p < 0,05$ versus claritromicina mais amoxicilina.				

### Segurança

Em estudos clínicos que usam a terapia de combinação com claritromicina mais omeprazol e amoxicilina, não foi observada nenhuma reação adversa peculiar à combinação desses medicamentos. As reações adversas ocorridas foram limitadas àquelas que foram previamente relatadas com claritromicina, omeprazol ou amoxicilina.

As experiências adversas mais frequentes observadas em estudos clínicos usando a terapia de combinação com claritromicina mais omeprazol e amoxicilina ( $n = 274$ ) foram diarreia (14%), distúrbio do paladar (10%) e enxaqueca (7%).

Para informações sobre reações adversas com omeprazol ou amoxicilina, vide “reações adversas”.

### Terapia de claritromicina + omeprazol

Quatro estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos (067, 100, 812b e 058) avaliaram claritromicina a 500 mg três vezes ao dia mais omeprazol a 40 mg uma vez ao dia por 14 dias, seguido de omeprazol a 20 mg uma vez ao dia (067, 100 e 058) ou omeprazol a 40 mg uma vez ao dia (812b) por um adicional de 14 dias em pacientes com úlcera duodenal ativa associada com *H. pylori*. Os estudos 067 e 100 foram concluídos nos EUA e no Canadá e inscreveram 242 e 256 pacientes, respectivamente. A infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 219 pacientes no Estudo 067 e 228 pacientes no Estudo 100. Esses estudos compararam o regime de combinação com monoterapias com omeprazol e claritromicina. Os estudos 812b e 058 foram conduzidos na Europa e inscreveram 154 e 215 pacientes, respectivamente. A infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 148 pacientes no Estudo 812b e 208 pacientes no Estudo 058. Esses estudos compararam o regime de combinação com monoterapia com omeprazol. Os resultados para as análises de eficácia desses estudos encontram-se descritos abaixo.

### Cura de úlcera duodenal

A combinação de claritromicina e omeprazol foi tão eficaz quanto omeprazol isolado para a cura de úlcera duodenal.

#### Taxas de cura de úlcera no fim do tratamento em porcentagem de pacientes curados (n/N)

Estudo	claritromicina + omeprazol	omeprazol	claritromicina
<b>Estudo nos EUA</b>			
Estudo 100	94% (58/62)†	88% (60/68)	71% (49/69)
Estudo 067	88% (56/64)†	85% (55/65)	64% (44/69)
<b>Estudo fora dos EUA</b>			
Estudo 058	99% (84/85)	95% (82/86)	N/A
Estudo 812b <sup>1</sup>	100% (64/64)	99% (71/72)	N/A
† $p < 0,05$ para claritromicina + omeprazol versus monoterapia com claritromicina.			
<sup>1</sup> No Estudo 812b, os pacientes receberam omeprazol a 40 mg ao dia para os dias 15 a 28.			

### Erradicação de *H. pylori* associado com úlcera duodenal

A combinação de claritromicina e omeprazol foi eficaz na erradicação de *H. pylori*.

#### Taxas de erradicação de *H. pylori* (Análise de acordo com o protocolo) de 4 a 6 semanas, porcentagem de pacientes curados (n/N)

Estudo	claritromicina + omeprazol	omeprazol	claritromicina
<b>Estudo nos EUA</b>			
Estudo 100	64% (39/61)†‡	0% (0/59)	39% (17/44)
Estudo 067	74% (39/53) †‡	0% (0/54)	31% (13/42)
<b>Estudo fora dos EUA</b>			
Estudo 058	74% (64/86)‡	1% (1/90)	N/A
Estudo 812b <sup>1</sup>	83% (50/60) ‡	1% (1/74)	N/A
† Estatística e significativamente mais alta do que a monoterapia com claritromicina ( $p < 0,05$ )			
‡ Estatística e significativamente mais alta do que a monoterapia com omeprazol ( $p < 0,05$ )			

A erradicação de *H. pylori* foi definida como teste não positivo (cultura ou histologia) em 4 semanas após o final do tratamento, e dois testes negativos eram necessários para ser considerado erradicado. Na análise de acordo com o protocolo, os seguintes pacientes foram excluídos: desistentes, pacientes com grandes violações do protocolo, pacientes com testes de *H. pylori* faltantes pós-tratamento e pacientes que não foram avaliados quanto à erradicação de *H. pylori* 4 semanas após o final do tratamento por ter sido descoberto que têm úlcera não curada no final do tratamento.

A recorrência de úlcera 6 meses após o final do tratamento foi avaliada para pacientes cujas úlceras foram curadas após o tratamento.

#### Recorrência de úlcera em 6 meses por condição de *H. pylori* de 4-6 Semanas

	<i>H. pylori</i> Negativo	<i>H. pylori</i> Positivo
<b>Estudo nos EUA</b>		
<b>Estudo 100</b>		
claritromicina + omeprazol	6% (2/34)	56% (9/16)
omeprazol	-(0/0)	71% (35/49)
claritromicina	12% (2/17)	32% (7/22)
<b>Estudo 067</b>		
claritromicina + omeprazol	38% (11/29)	50% (6/12)
omeprazol	-(0/0)	67% (31/46)
claritromicina	18% (2/11)	52% (14/27)
<b>Estudo fora dos EUA</b>		
<b>Estudo 058</b>		
claritromicina + omeprazol	6% (3/53)	24% (4/17)
omeprazol	0% (0/3)	55% (39/71)
<b>Estudo 812b*</b>		
claritromicina + omeprazol	5% (2/42)	0% (0/7)
omeprazol	0% (0/1)	54% (32/59)
<b>*taxas de recorrência de 12 meses:</b>		
claritromicina + omeprazol	3% (1/40)	0% (0/6)
omeprazol	0% (0/1)	67% (29/43)

Assim, em pacientes com úlcera duodenal associada com a infecção por *H. pylori*, a erradicação de *H. pylori* reduziu a incidência de úlcera.

#### Segurança

Os perfis de eventos adversos para os quatro estudos demonstraram que a combinação de claritromicina 500 mg três vezes ao dia e omeprazol a 40 mg uma vez ao dia por 14 dias, seguida de omeprazol a 20 mg uma vez ao dia (067, 100 e 058) ou a 40 mg uma vez ao dia (812b) por um adicional de 14 dias foi bem tolerada. Dos 346 pacientes que receberam a combinação, 12 (3,5%) pacientes descontinuaram o medicamento de estudo devido a eventos adversos.

#### Eventos adversos com incidência de 3% ou mais

Eventos adversos	claritromicina + omeprazol (n=346) % de pacientes	omeprazol (n=355) % de pacientes	claritromicina (n=166) % de pacientes
Distúrbio do paladar	15%	1%	16%
Náusea	5%	1%	3%
Enxaqueca	5%	6%	9%
Diarréia	4%	3%	7%
Vômitos	4%	< 1%	1%
Dor abdominal	3%	2%	1%
Infecção	3%	4%	2%

\*Apenas para os estudo 067 e 100

A maioria desses eventos foi de gravidade leve a moderada.

#### Alterações nos valores laboratoriais

As alterações em valores laboratoriais com possível significância clínica em pacientes que tomavam claritromicina e omeprazol foram as seguintes:

- Hepáticas – elevação de bilirrubina direta < 1%; GGT < 1%; SGOT (AST) < 1%; SGPT (ALT) < 1%.
- Renais – elevação na creatinina sérica < 1%.

#### Terapia com claritromicina + citrato de bismuto ranitidina

Em um estudo nos EUA duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de comparação de dose, a taxa de erradicação de *H. pylori* pelo citrato de bismuto ranitidina a 400 mg duas vezes ao dia por 4 semanas mais claritromicina a 500 mg duas vezes ao dia pelas primeiras 2 semanas foi considerada equivalente (com base na cultura e histologia) à obtida com o citrato de bismuto ranitidina a 400 mg duas vezes ao dia por 4 semanas mais claritromicina a 500 mg três vezes ao dia pelas primeiras 2 semanas. As taxas de erradicação de *H. pylori* em análise por intenção de tratamento são exibidas abaixo:

#### Taxas de erradicação de *H. pylori* no estudo H2BA-3001

Análise	citrato de bismuto ranitidina a 400 mg + claritromina a 500 mg duas vezes ao dia	citrato de bismuto ranitidina a 400 mg + claritromina a 500 mg três vezes ao dia	Diferença da taxa de IC de 95%
Análise por intenção de tratamento	65% (122/188) [58%, 72%]	63% (122/195) [55%, 69%]	(-8%, 12%)
De acordo com o protocolo	72% (117/162) [65%, 79%]	71% (120/170) [63%, 77%]	(-9%, 12%)

A erradicação de *H. pylori* foi definida como teste não positivo 4 semanas após o final do tratamento. Os pacientes deveriam ter dois testes realizados, e eles deveriam ser negativos para se considerar a erradicação de *H. pylori*. Os seguintes pacientes foram excluídos da análise de acordo com o protocolo: pacientes não infectados com *H. pylori* pré-estudo, desistências, pacientes com grandes violações do protocolo, pacientes com testes de *H. pylori* faltantes. Os pacientes excluídos da análise por intenção de tratamento incluíram aqueles não infectados com *H. pylori* pré-estudo e aqueles com testes pré-estudo de *H. pylori* faltantes. Os pacientes eram avaliados quanto à erradicação de *H. pylori* (4 semanas após o tratamento) independente de sua condição de cura (no final do tratamento).

A relação entre a erradicação de *H. pylori* e a recorrência de úlcera duodenal foi avaliada em uma análise combinada de seis estudos nos EUA randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, controlados por placebo que usaram citrato de bismuto ranitidina com ou sem antibióticos. Os resultados de aproximadamente 650 pacientes dos EUA demonstraram que o risco de recorrência de úlcera dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento foi duas vezes menos provável nos pacientes cuja infecção com *H. pylori* foi erradicada em comparação com pacientes nos quais a infecção com *H. pylori* não foi erradicada.

### Segurança

Em estudos clínicos que usaram terapia de combinação de claritromicina mais citrato de bismuto ranitidina, nenhuma reação adversa peculiar à combinação desses medicamentos (usando claritromicina duas vezes ao dia ou três vezes ao dia) foi observada. Reações adversas que tenham ocorrido foram limitadas àquelas relatadas com claritromicina ou citrato de bismuto ranitidina. Os eventos adversos observados com maior frequência em estudos clínicos que usaram a terapia de combinação com claritromicina (500 mg três vezes ao dia) com citrato de bismuto ranitidina (n = 329) foram distúrbios do paladar (11%), diarreia (5%), náusea e vômitos (3%). As experiências adversas observadas com maior frequência em estudos clínicos que usaram a terapia de combinação com claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) com citrato de bismuto ranitidina (n = 196) foram distúrbios do paladar (8%), náusea e vômitos (5%) e diarreia (4%).

### Referências bibliográficas

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 9th edition. Approved Standard. CLSI Document M07-A9, CLSI. 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 23rd Informational Supplement, CLSI Document M100-S23, 2013.
3. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 11th edition. Approved Standard CLSI Document M02-A11, 2012.
4. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Diffusion Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria - 2nd edition. CLSI document M45-A2, 2010.
5. Chaisson RE, et al. Clarithromycin and Ethambutol with or without Clofazimine for the Treatment of Bacteremic *Mycobacterium avium* Complex Disease in Patients with HIV Infection. *AIDS*. 1997;11:311-317.
6. Kemper CA, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Bacteremia in AIDS with a Four-Drug Oral Regimen. *Ann Intern Med*. 1992;116:466-472.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Características

A claritromicina é um antibiótico semi-sintético do grupo dos macrolídeos. Exerce sua função antibacteriana através da sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese protéica.

A claritromicina tem elevada atividade contra uma grande variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios: *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus viridans*; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Listeria monocytogenes*; *Legionella pneumophila*; *Pasteurella multocida*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia pneumoniae* (TWAR); *Branhamella catarrhalis*; *Bordetella pertussis*; *Borrelia burgdorferi*; *Staphylococcus aureus*; *Propionibacterium acnes*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus niger*; *Bacteroides melanogenicus*.

Dados *in vitro* e *in vivo* mostram que a claritromicina tem atividade significativa contra espécies clinicamente importantes de micobactérias: *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium Kansaii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium intracellulare*. A claritromicina possui atividade superior à da eritromicina, para a maioria das cepas testadas, sendo de 2 a 10 vezes mais eficaz em vários modelos experimentais de infecção em animais, tais como nos abscessos subcutâneos e intraperitoneais e nas infecções do trato respiratório em camundongos. Esses modelos envolviam as seguintes bactérias: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*.

### Absorção

A claritromicina é bem absorvida no trato gastrointestinal e estável em suco gástrico. A biodisponibilidade é aproximadamente de 55%. A ingestão de alimentos antes da tomada do comprimido pode retardar o início da absorção, mas não afeta a sua biodisponibilidade.

### Distribuição

A claritromicina é largamente distribuída nos tecidos e fluidos biológicos, atinge altas concentrações na mucosa nasal, amígdalas e pulmões. A concentração é mais elevada nos tecidos em comparação com a concentração encontrada no plasma. As mais altas concentrações teciduais da claritromicina foram usualmente encontradas no fígado e no pulmão, onde a relação tecido/plasma (T/P) alcança valores iguais a 10-20. Não há dados disponíveis sobre a penetração da claritromicina e seu metabólito ativo no fluido cérebro-espinhal. A claritromicina e o seu metabólito ativo são distribuídos no leite materno.

**Ligação a proteínas:** de 65 a 75%.

**Tempo para atingir a concentração máxima (T<sub>máx.</sub>):** cerca de 2 a 3 horas.

**Concentrações séricas de pico (steady-state):** são alcançadas em 2 a 3 dias.

- **claritromicina:** 250 mg a cada 12 horas – 1 mcg/mL

500 mg a cada 12 horas – 2 a 3 mcg/mL

500 mg a cada 8 horas – 3 a 4 mcg/mL

- **14-hidroxíclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas – 0,6 mcg/mL

500 mg a cada 8 a 12 horas – até 1 mcg/mL

A concentração de claritromicina e do seu metabólito ativo 14-hidroxíclaritromicina, após a administração de dose de 500 mg a cada 12 horas, é similar comparando-se pacientes com infecção por HIV e voluntários saudáveis. As concentrações *steady-state* da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática não diferiram daquelas em indivíduos normais; entretanto, as

concentrações de 14-hidroxiclaritromicina foram menores em indivíduos com insuficiência da função hepática. A formação reduzida de 14-hidroxiclaritromicina foi, pelo menos, parcialmente compensada pelo aumento no *clearance* renal da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática, quando comparados a indivíduos saudáveis.

A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em indivíduos com insuficiência da função renal.

Doses de 500 mg de claritromicina a cada 8 horas foram administradas em combinação a 40 mg de omeprazol diários, a homens saudáveis adultos. Os níveis plasmáticos de claritromicina e 14-hidroxiclaritromicina foram aumentados pela administração concomitante de omeprazol. As concentrações de claritromicina no tecido gástrico e muco foram também aumentadas pela administração conjunta de omeprazol.

#### **Biotransformação**

A biotransformação hepática ocorre por 3 vias principais: desmetilação, hidroxilação e hidrólise. Há formação de 8 metabólitos. Um dos metabólitos, a 14-hidroxiclaritromicina, apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* comparável à ação da claritromicina e pode apresentar uma ação sinérgica com claritromicina contra *Haemophilus influenzae*. Saturação do metabolismo envolve a desmetilação e hidroxilação e contribui para o aumento da meia-vida plasmática.

#### **Meia-vida - Função renal normal:**

- **claritromicina:** 250 mg a cada 12 horas - 3 a 4 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas - 5 a 7 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas 5 a 6 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas: aproximadamente 7 a 9 horas

#### **Função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min):**

- **claritromicina:** aproximadamente 22 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** aproximadamente 47 horas

#### **Eliminação**

Aproximadamente 20% da dose de 250 mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina na forma não modificada. Após uma dose de 500 mg, a cada 12 horas, a excreção da droga não modificada é de aproximadamente 30%. A depuração renal da claritromicina é, entretanto, relativamente independente do tamanho da dose e aproxima-se do índice de filtração glomerular normal. O maior metabólito encontrado na urina é a 14-hidroxiclaritromicina, a qual responde por um acréscimo de 10% a 15%, tanto para doses de 250 mg ou 500 mg administradas a cada 12 horas.

#### **Toxicologia (toxicidade aguda, subcrônica e crônica)**

Estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos. Nenhum sinal de toxicidade foi observado, com doses muito superiores àquelas proporcionalmente terapêuticas em humanos. Os sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas incluem vômitos, fraqueza, inapetência, dificuldade para ganhar peso, salivação, desidratação e hiperatividade. Nesses estudos com doses tóxicas em animais, o fígado foi o órgão-alvo primário. O desenvolvimento de hepatotoxicidade em todas as espécies foi detectado pela precoce elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato e alanina transaminases, gama-glutamyltransferase e/ou desidrogenase láctica.

A descontinuação do uso da droga geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais. O estômago, o timo e outros tecidos linfóides e os rins foram menos afetados em diversos estudos com doses tóxicas.

#### **Farmacologia e toxicologia animal**

A claritromicina é rápida e facilmente absorvida com cinética linear de dose, baixa ligação proteica e alto volume de distribuição. Sua meia-vida plasmática variou de 1 a 6 horas e foi dependente da espécie. Altas concentrações no tecido foram obtidas, mas um acúmulo negligenciável foi observado. O *clearance* fecal predominou. A Hepatotoxicidade ocorreu em todas as espécies testadas (ex.: em ratos e macacos em doses 2 vezes maiores do que em cães em doses comparáveis à dose humana diária máxima, com base em mg/m<sup>2</sup>). A degeneração rubular renal (calculada em regime mg/m<sup>2</sup>) ocorreu em ratos em doses 2 vezes, em macacos em doses 8 vezes e em cães em doses 12 vezes maiores do que a dose diária humana máxima. A atrofia testicular (em regime de mg/m<sup>2</sup>) ocorreu em ratos em doses 7 vezes, em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. A opacidade da córnea (em regime de mg/m<sup>2</sup>) ocorreu em cães em doses 12 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Depleção linfóide (em regime de mg/m<sup>2</sup>) ocorreu em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 2 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Esses eventos adversos estiveram ausentes durante os estudos clínicos.

## **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, pimizida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e Torsades de Pointes.

A administração concomitante de claritromicina e alcalóides de ergot (ergotamina ou di-hidroergotamina) é contraindicada, pois pode resultar em toxicidade ao ergot.

A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (vide “**interações medicamentosas**”).

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo Torsades de Pointes (vide “**advertências e precauções**” e “**interações medicamentosas**”).

A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalcemia (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. A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide “**advertências e precauções**” e “**interações medicamentosas**”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa. Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfechos fatais e geralmente foram associados com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada, imediatamente, se sinais e

sintomas de hepatite ocorrerem, tais como, anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal.

O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos. Agravamento dos sintomas de miastenia grave foi relatado em pacientes recebendo terapia com claritromicina.

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

**Colchicina:** há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (vide “**interações medicamentosas**”). Se a administração de claritromicina e colchicina é necessária, os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de sintomas clínicos de toxicidade por colchicina. A dose de colchicina deve ser reduzida em todos os pacientes recebendo colchicina e claritromicina concomitantemente. A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada para pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide “**contraindicações**”) Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, o triazolam e o midazolam intravenoso (vide “**interações medicamentosas**”).

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

A claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (vide “**contraindicações**”).

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

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

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de Henoch-Schönlein, a terapia com claritromicina deve ser descontinuada 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 (vide “**interações medicamentosas**”).

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

**Agentes hipoglicemiantes orais/insulina:** o uso concomitante da claritromicina com agentes hipoglicemiantes orais e/ou insulina pode resultar em hipoglicemia significante. Quando usada concomitantemente com certos medicamentos hipoglicemiantes, tais como, nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, a claritromicina pode estar envolvida na inibição das enzimas da CYP3A4 e então poderia causar hipoglicemia. Recomenda-se 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.

**Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas):** o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina (vide “**contraindicações**”) é contraindicado, tendo em vista que estas estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento com claritromicina aumenta a sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo a rabdomiólise.

Relatos de rabdomiólise foram recebidos de pacientes que tomaram claritromicina concomitante com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento.

Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com estatinas. Em situações em que o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode 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).

#### **Gravidez**

A segurança do uso de claritromicina durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Estudos de teratogênese em animais, com doses 70 vezes superiores às terapêuticas para uso humano, mostraram aumento da incidência de anormalidades fetais.

Os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

Foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico da claritromicina, através de sistemas de testes com microsomas hepáticos de ratos ativados e não ativados (*Ames Test*).

Os resultados desses estudos não evidenciaram nenhum potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores a 25 mcg de claritromicina, por placa de Petri. Numa concentração de 50 mcg a droga foi tóxica para todas as raças testadas.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

A segurança do uso de claritromicina durante o aleitamento materno não está também estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

#### **Uso em crianças e lactentes**

Não se recomenda a utilização de claritromicina, na forma farmacêutica de comprimidos, em crianças com idade inferior a 12 anos.

#### **Uso em pacientes idosos**

Não há restrições para o uso de claritromicina em idosos, desde que tenham função renal normal. Em idosos com prejuízo da função renal, deve-se seguir as mesmas recomendações feitas para adultos jovens.

### **Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

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

### **Uso em pacientes com disfunção hepática**

A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

### **Alteração em exames laboratoriais**

Ocorreram as seguintes alterações nos valores laboratoriais, com possíveis importâncias clínicas:

- **Hepáticas:** valores elevados de alanina aminotransferase (SGPT), aspartato aminotransferase (SGOT), gama-glutamyltransferase (GGT), fosfatase alcalina, desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina total [ocorrência < 1%].

- **Hematológicas:** valores diminuídos de células sanguíneas brancas (WBC) [ocorrência < 1%] e elevação do tempo de protrombina [ocorrência 1%].

- **Renais:** valores elevados de nitrogênio ureico do sangue (BUN) [ocorrência 4%] e de creatinina sérica [ocorrência < 1%]. Os dados de GGT, fosfatase alcalina e tempo de protrombina foram obtidos somente de estudos em adultos.

**Atenção: Este produto contém o corante amarelo de Tartarina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

- **Cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina:** foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e Torsades de Pointes. Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (vide “**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 (vide “**contraindicações**”). Em um estudo com 14 voluntários saudáveis, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

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

### **Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina**

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

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

Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea.

### **Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:**

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

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

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

- **Ritonavir:** um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O C<sub>máx</sub> da claritromicina aumentou 31%, o C<sub>min</sub> aumentou 182% e AUC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária a redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%, resultando em uma dose máxima de 500mg ao dia. Claritromicina não deve ser administrado a pacientes com 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.

### **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.

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

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

- **Omeprazol:** claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos saudáveis. No *steady-state*, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram ( $C_{max}$ , AUC<sub>0-24</sub> e T<sub>1/2</sub> tiveram

aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

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

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

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

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

#### Outras interações medicamentosas:

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

- **Fenitoína e valproato:** há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizados 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 AUC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (*clearance* de creatinina entre 30 e 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de 500 mg ao dia. 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, anlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica têm sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

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

- **Saquinavir:** tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de AUC e C<sub>máx</sub> de saquinavir, no *steady-state*, de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de AUC e C<sub>máx</sub> 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 (vide “**interações medicamentosas – ritonavir**”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e da umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Características físicas e organolépticas:** Comprimido revestido na cor amarela, oblongo e monossacetado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Salvo prescrição médica contrária, as seguintes doses são recomendadas:

A posologia habitual para adultos é de um comprimido de 250 mg, por via oral, a cada 12 horas. Nas infecções mais graves, a posologia pode ser aumentada para 500 mg, a cada 12 horas. A duração habitual do tratamento é de 7 a 14 dias.

Infecção	Dose (cada 12 horas)	Duração nominal (dias)
Faringite tonsilite	250 mg	10
Sinuseite maxilar aguda	500 mg	14
Bronquite crônica com exacerbação bacteriana aguda causada por:		
<i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7 – 14
<i>M. catarrhalis</i>	250 mg	7 – 14
<i>H. influenzae</i>	500 mg	7 – 14
Pneumonia causada por:		
<i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7 – 14
<i>M. catarrhalis</i>	250 mg	7 – 14
Infecções não-complicadas da pele e estruturas cutâneas	250 mg	7 - 14

Para o tratamento do complexo *Mycobacterium avium* (MAC), a dose usual diária é de 500 mg a cada 12 horas. Se não for observada resposta clínica ou bacteriológica em 3 a 4 semanas, a dose pode ser aumentada para 1.000 mg, duas vezes ao dia. O tratamento com claritromicina deve continuar pelo tempo em que for demonstrado benefício clínico. A adição de outras medicações contra micobactérias pode ser benéfica.

Para a erradicação do *Helicobacter pylori* a dose recomendada é de 500 mg, 3 vezes ao dia, por 14 dias.

A claritromicina pode ser utilizada em pacientes idosos, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto.

A dose deve ser ajustada em pacientes com função renal comprometida. Em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade (250 mg uma vez ao dia ou, em infecções graves, 250 mg duas vezes ao dia). A administração não deve se prolongar além de 14 dias nesses pacientes.

A ingestão de alimentos, pouco antes da administração dos comprimidos de claritromicina, pode atrasar ligeiramente o início da absorção deste medicamento; entretanto, não prejudica a sua biodisponibilidade nem as suas concentrações no organismo.

Não é recomendada a utilização de claritromicina na forma farmacêutica de comprimidos em crianças com idade inferior a 12 anos.

### Pacientes idosos

Em pacientes idosos, quando administrada uma dose de claritromicina 500 mg a cada 12 horas, verificou-se que não há aumento de incidência de efeitos adversos quando comparados com pacientes jovens. A claritromicina pode ser utilizada em pacientes idosos, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas observadas em triagem clínica foi branda e de natureza transitória. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram algumas perturbações gastrointestinais, como náusea, dispepsia (indigestão ou indisposição estomacal), dor abdominal, vômito e diarreia. Outras reações adversas foram cefaleia, paladar alterado e elevação transitória de enzimas hepáticas. Como ocorre com outros macrolídeos, disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas, hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia, tem sido frequentemente relatada com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa, sendo usualmente reversível. Em situações muito raras, insuficiência hepática com desenlace fatal foi relatada e geralmente estava associada com doenças subjacentes severas e/ou medicações concomitantes. Raramente, a eritromicina, outro macrolídeo do grupo da claritromicina, foi associada com arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular e “Torsades de Pointes”, em indivíduos com prolongamento de intervalos QT. Glossite, estomatite e monilíase oral foram relatadas na terapêutica com claritromicina. Reações alérgicas, desde urticária e erupções cutâneas leves, até anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas. Houve relatos de efeitos transitórios sobre o sistema nervoso central, variando de tontura, ansiedade, insônia e pesadelos, a confusão, alucinação e psicose; não foi estabelecida uma relação de causa/efeito.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua severidade

variar de leve a risco de vida.

De incidência rara têm-se a trombocitopenia.

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

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

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

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

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

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

#### **Reações de frequência desconhecida:**

- **Infecções e infestações:** colite pseudomembranosa, erisipela e eritasma.
  - **Sistema sanguíneo e linfático:** agranulocitose e trombocitopenia.
  - **Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilática.
  - **Distúrbios nutricionais e do metabolismo:** hipoglicemia.
  - **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 gastrintestinais:** pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
  - **Distúrbios hepatobiliares:** disfunção hepática e icterícia hepatocelular.
  - **Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne e púrpura de Henoch-Schönlein.
  - **Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:** rabdomiólise\* e miopatia.
- \* em alguns relatos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidamente associados à rabdomiólise, tais como, as estatinas, fibratos, colchicina e alopurinol
- **Distúrbios renais e urinários:** insuficiência renal e nefrite intersticial.
  - **Investigacionais:** RNI aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

#### **Pacientes imunocomprometidos**

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

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

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

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

**Sintomas:** a ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais.

**Tratamento:** eliminação imediata do produto não absorvido e com medidas de suporte. A conduta preferível para a eliminação é a lavagem gástrica, o mais precocemente possível. Não há evidências de que a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

### **III- DIZERES LEGAIS**

Registro MS-1.0235.0482.

Farmacêutico Responsável: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF-19.710

#### **Registrado por:**

**EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay

CEP: 13186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ nº. 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

SAC - 0800 191914

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

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



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/10/2014	NA – Objeto de pleito dessa notificação eletrônica	(10452) - Genérico - Notificação Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão de frases de advertências obrigatórias	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagens com 10, 14, 20, 28, 30, 42 comprimidos.
27/06/2014	0510518/14-8	(10459) – Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.  Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagens com 10, 14, 20, 28, 30, 42 comprimidos.