

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KLARICID[®]
claritromicina

APRESENTAÇÕES

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

VIA ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

claritromicina..... 25 mg

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

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

claritromicina 50 mg

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Na otite média aguda

A claritromicina é efetiva contra os principais patógenos responsáveis pela otite média. Ela apresenta altas concentrações nos fluidos do ouvido médio, não é afetado pelas betalactamases e não induz a produção de betalactamases. Dois estudos randomizados compararam a claritromicina suspensão com outros antibióticos. O primeiro estudo randomizado mono cego comparou a eficácia de claritromicina suspensão (7,5 mg/kg duas vezes ao dia) e cefuroxima axetil (10 a 15 mg duas vezes ao dia) por 7 dias em crianças. O sucesso clínico foi observado em 96% do grupo claritromicina suspensão versus 94% do

grupo cefuroxima acetil. A claritromicina foi altamente efetiva e bem tolerada no tratamento de otite média em crianças e comparável a cefuroxima acetil durante 7 dias. O segundo estudo randomizado monocego comparou a eficácia de claritromicina suspensão e amoxicilina clavulanato no tratamento da otite média aguda em crianças. A cura clínica foi observada em 90% do grupo claritromicina e 92% do grupo amoxicilina clavulanato ($p=0,681$). A diarreia ocorreu em 12% do grupo claritromicina e 32% do grupo amoxicilina clavulanato ($p<0,001$). Os autores concluíram que a claritromicina suspensão oral é comparável a amoxicilina clavulanato no tratamento da otite média aguda em crianças, e melhor tolerada devido a menor incidência de eventos adversos gastrointestinais.

Faringoamigdalite por *Streptococcus*

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

Referência	Grupos de tratamento	Cura ou sucesso clínico		Erradicação bacteriológica	
		Claritromicina %	Comparador %	Claritromicina %	Comparador %
Still et al (2003)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 10 dias (n=176) vs penicilina 13,3 mg/kg duas vezes ao dia por 10 dias (n=191)	96	94	92	81
Kearsley et al. (1997)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 7 dias (n=98) vs amoxicilina 125-250 mg/kg duas vezes ao dia por 7 dias (n=91)	98	97	88	86
Venuta et al. (1996)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 10 dias (n=63) vs azitromicina 10 mg/kg 1 vez ao dia por 3 dias (n=74)	97	96	95	95
McCarty et al. (2000)	Claritromicina suspensão 7,5 mg/Kg 2 x/dia por 5 dias (n=268) vs penicilina 13,3 mg/kg 2 vezes ao dia por 10 dias (n=260)	97	94	94	78

Outras infecções

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

Referências Bibliográficas

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Clarithromicina é um antibiótico macrolídeo semi-sintético obtido pela substituição do grupo CH₃O pelo hidroxilo (OH) na posição 6 do anel lactônico da eritromicina. Especialmente para a claritromicina é a 6-O-metil-eritromicina. A claritromicina é um pó branco ou esbranquiçado, amargo e praticamente sem cheiro, insolúvel em água, levemente solúvel em metanol, etanol e acetonitrila, e praticamente insolúvel em água. O peso molecular é 747,96.

Microbiologia

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

A claritromicina apresenta excelente atividade *in vitro* tanto contra cepas padronizadas de bactérias quanto contra bactérias isoladas na clínica. A claritromicina é altamente potente contra uma grande

variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina geralmente são uma diluição \log_2 mais potente do que as CIMs da eritromicina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Campilobacter: *Campylobacter jejuni*.

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

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

Testes de sensibilidade

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

Farmacocinética

Absorção

Estudos iniciais de farmacocinética foram obtidos com a claritromicina na forma farmacêutica de comprimidos. Esses dados indicaram que a absorção é rápida pelo trato gastrointestinal e a biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 250 mg de claritromicina é de aproximadamente 50%. Tanto o início da absorção quanto a formação do metabólito 14-OH-claritromicina foram levemente retardados na presença de alimento, mas a biodisponibilidade não foi afetada na administração do medicamento no estado de jejum.

Distribuição, Biotransformação e Eliminação

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

Indivíduos normais

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

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

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

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

Aproximadamente 20% da dose oral de 250 mg de claritromicina administrada a cada 12 horas é excretado na urina de forma inalterada. Para a dose de 500 mg administrada a cada 12 horas, a excreção

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

Pacientes

A claritromicina e seu metabólito 14-OH são facilmente distribuídos nos tecidos e fluidos corporais.

A concentração nos tecidos é normalmente maior que a concentração sérica. Exemplos de concentrações séricas dos tecidos e fluidos corporais são apresentados abaixo:

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

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

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

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Pacientes idosos

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

Pacientes com infecções por micobactérias

As concentrações de equilíbrio da claritromicina e seu metabólito 14-OH-claritromicina, observadas após administração das doses usuais em pacientes infectados pelo HIV (comprimidos para os adultos e

suspensão pediátrica para as crianças), foram semelhantes àquelas observadas em indivíduos normais. Entretanto, com as doses elevadas que podem ser requeridas para o tratamento de infecções por micobactérias, as concentrações da claritromicina podem ser muito maiores do que aquelas observadas com as doses usuais.

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

Estudos clínicos

Experiência clínica em pacientes com infecções não causadas por micobactérias: em estudos clínicos, a claritromicina, na dose de 7,5 mg/kg duas vezes ao dia, se mostrou segura e eficaz no tratamento de pacientes pediátricos com infecções que requeriam tratamento antibiótico oral. A claritromicina foi avaliada em mais de 1200 crianças, de idade entre seis meses e 12 anos, com otite média, faringite, infecções cutâneas e infecções do trato respiratório inferior. Nesses estudos, a claritromicina, na dose de 7,5 mg/kg das vezes ao dia, apresentou eficácia clínica e bacteriológica comparável àquela dos agentes de referência, incluindo a penicilina-V, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, etilsuccinato de eritromicina, cefaclor e cefadroxila.

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

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade oral aguda e subcrônica:

Valores de DL_{50} oral aguda para a claritromicina suspensão administrada em 3 dias em camundongos velhos foi de 1290 mg/Kg para machos e 1230 mg/Kg em fêmeas. O valores DL_{50} de 3 dias em ratos velhos foram de 1330 mg/Kg para machos e 1270 mg/Kg em fêmeas. Por comparação, a DL_{50} de claritromicina administrada oralmente é cerca de 2700 mg/kg em camundongos adultos e cerca de 3000 mg/Kg em ratos adultos. Estes resultados são coerentes com outros grupos de antibióticos penicilínicos, cefalosporínicos e macrolídeos em que, geralmente, a DL_{50} é menor em animais mais jovens do que em adultos.

Em ambos os camundongos e ratos, o peso corpóreo foi reduzido ou seu aumento suprimido e a amamentação e movimentos espontâneos foram deprimidos para os primeiros dias seguintes da administração do fármaco. A necropsia dos animais mortos revelaram pulmões escuro-avermelhados em camundongos e em cerca de 25% dos ratos; ratos tratados com 2197 mg/Kg ou mais de claritromicina suspensão também notaram uma substância negro-avermelhada no intestino, provavelmente devido à sangramento. A morte desses animais foi devido à debilitação resultante do comportamento de amamentação deprimida ou do sangramento intestinal.

Foi administrada claritromicina suspensão, por duas semanas, em ratos pré-desmame (5 dias de vida), nas doses de 0, 15, 55 e 200 mg/Kg/dia. Animais do grupo de 200 mg/Kg/dia diminuíram o ganho de

peso corporal, diminuíram os valores médios de hemoglobina e hematócrito, e aumentaram a média relativa de peso dos rins, em comparação à animais do grupo controle.

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

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

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

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

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

Fertilidade, Reprodução e Teratogenicidade

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

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

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

Mutagenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A administração concomitante com ticagrelor ou ranolazina é contraindicada.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

Gravidez: Categoria de risco: C

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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.

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfecho fatal e, geralmente,

foi associada com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada imediatamente se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

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

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

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

Prolongamento do Intervalo QT:

A repolarização cardíaca e intervalo QT prolongado, que confere risco no desenvolvimento de arritmia cardíaca e *torsades de pointes*, têm sido observados em pacientes em tratamento com macrolídeos incluindo claritromicina. Portanto, tal situação pode levar ao aumento da arritmia ventricular (incluindo *torsades de pointes*), com isso claritromicina deve ser utilizada com precaução nos seguintes pacientes:

- Pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução ou bradicardia clinicamente relevante;
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipomagnesemia. Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com hipocalcemia (ver seção Contraindicações);
- Pacientes que utilizam concomitantemente outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo QT (ver Interações Medicamentosas);
- O uso concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina é contraindicado (ver seção Contraindicações);
- Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver seção Contraindicações).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez não foi estabelecida. Dessa forma, os benefícios e os riscos da utilização de **KLARICID®** na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor.

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

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

Categoria de risco: C

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

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

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 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.

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

Midazolam oral: quando midazolam foi coadministrado com comprimidos de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), a área sobre a curva (AUC) de midazolam sofreu um aumento de 7 vezes após a administração de midazolam. A administração concomitante de midazolam oral e claritromicina é contraindicada.

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

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

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

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

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou 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 e repaglinida pode ocorrer a inibição da enzima CYP3A pela claritromicina, causando hipoglicemia quando usados concomitantemente. O monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado.

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

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

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

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

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

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

Benzodiazepínicos (ex. alprazolam, midazolam, triazolam): quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500 mg duas vezes por dia), a ASC do midazolam apresenta um aumento de 2,7 vezes após a administração de midazolam intravenoso. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. A administração de midazolam via bucal, que ultrapasse a eliminação pre-sistêmica da droga provavelmente resultará em uma interação semelhante à observada após a administração de midazolam intravenoso, ao invés de midazolam oral. 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 (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 do CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição a colchicina. O uso concomitante de claritromicina e colchicina é contraindicado.

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 claritromicina é administrada via infusão intravenosa.

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

Interações medicamentosas bidirecionais

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

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

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

monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários 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/ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (ver Interações medicamentosas – ritonavir).

Interação com alimentos

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo de suspensão

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

O modo de preparo de **KLARICID**[®] grânulos para suspensão pediátrica também encontra-se disponível em vídeo no site da empresa através do link: <http://www.abbottbrasil.com.br/nossas-bulas.html>

Posologia

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

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

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

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

Tratamento de infecções por micobactérias

Em crianças com infecções disseminadas ou localizadas por micobactérias (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), a dose de claritromicina recomendada para tratamento é de 7 a 15 mg/kg de peso corporal, não excedendo a dose máxima de 500 mg, duas vezes ao dia. Nesses casos, o tratamento com claritromicina deve continuar pelo tempo em que for demonstrado benefício clínico. A adição de outros medicamentos contra micobactérias pode ser benéfica.

Guia de dosagem para pacientes pediátricos com infecções por micobactérias				
(baseado no peso corporal)				
Peso*	Klaricid® 25 mg/mL (125 mg/5mL) duas vezes ao dia		Klaricid® 50 mg/mL (250 mg/5mL) duas vezes ao dia	
Kg	7,5 mg/Kg	15 mg/Kg	7,5 mg/Kg	15 mg/Kg
8-11	2,5 mL	5 mL	1,25 mL	2,5 mL
12-19	5 mL	10 mL	2,5 mL	5 mL
20-29	7,5 mL	15mL	3,75 mL	7,5 mL
30-40	10 mL	20 mL	5 mL	10 mL

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

Insuficiência renal

Para crianças com clearance de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m² a dose de claritromicina deve ser reduzida pela metade, ou seja, de 250 mg uma vez ao dia, ou 250 mg duas vezes ao dia em infecções mais severas. A dose não deve ser mantida por mais de 14 dias nesses pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Os dados abaixo são referentes às reações adversas reportadas nos estudos clínicos e em relatos pós-comercialização.

As reações consideradas possíveis de estarem relacionadas à claritromicina são classificadas da seguinte forma: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e com frequência desconhecida (reações adversas relatadas pós-comercialização; não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de seriedade, quando a seriedade pôde ser avaliada.

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

Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia e cefaleia. Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash* e hiperidrose.

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

Infecções e infestações: candidíase, infecção e infecção vaginal.

Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia e trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.

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

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, nervosismo.

Distúrbios de sistema nervoso: tontura, tremor e sonolência.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.

Distúrbios cardíacos: eletrocardiograma QT prolongado e palpitações.

Distúrbios gastrointestinais: gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.

Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: prurido, urticária e *rash* maculopapular.

Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: espasmos musculares.

Distúrbios gerais: pirexia e astenia.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.

Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.

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

Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.

Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes*, taquicardia ventricular e fibrilação 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: reação adversa cutânea severa (SCAR) (por exemplo, pustulose generalizada exantemática aguda - PGEA, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.

Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.

Distúrbios renais e urinários: disfunção renal e nefrite intersticial.

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

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

Pacientes imunocomprometidos

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

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

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi realizada analisando-se os valores muito fora dos níveis normais (isto é, extremamente elevados ou abaixo do limite) para os



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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 TGO e TGP 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

Sintomas: Alguns relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais. Foi relatado um caso de paciente com histórico de transtorno bipolar que ingeriu oito gramas de claritromicina e apresentou estado mental alterado, comportamento paranóico, hipopotassemia e hipoxemia.

Tratamento: A superdosagem 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 a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

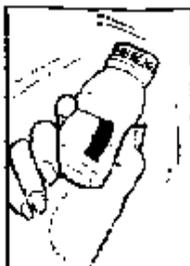
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

FOLHETO INFORMATIVO

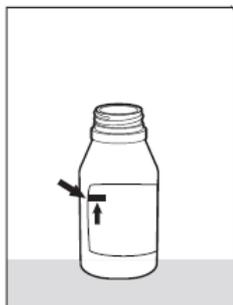
Reconstitua a suspensão de acordo com as seguintes instruções:



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



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

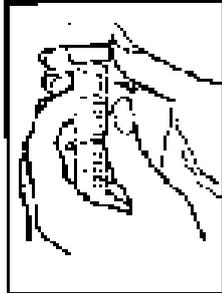


3- Verifique se a mistura atingiu a marca indicada no rótulo. Caso contrário, acrescente água filtrada até que o volume do frasco atinja novamente a marca indicada pela flecha e agite até a obtenção de uma suspensão homogênea. Evite agitar vigorosamente e/ou por tempo prolongado. Agite antes de cada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

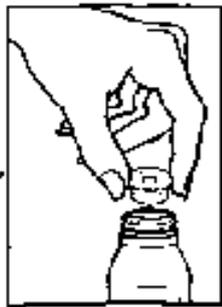
Depois de preparada, a suspensão poderá conter partículas não dissolvidas, o que não impede sua utilização. O volume final do medicamento preparado é de 60 mL.

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

Para a administração de **KLARICID®** grânulos para suspensão pediátrica, siga as instruções abaixo:



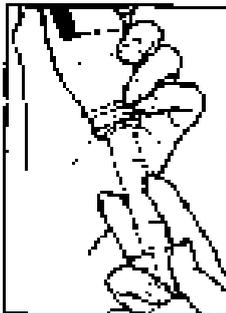
1- Retire a tampa perfurada da extremidade inferior da seringa.



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



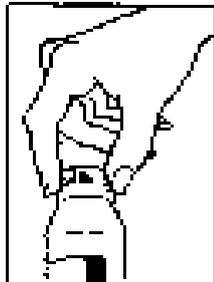
3- Certifique-se de que a seringa esteja completamente sem ar, pressionando seu êmbolo até o final. Introduza a seringa no orifício da tampa perfurada até que esta fique firmemente encaixada ao frasco.



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



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



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



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

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

III) DIZERES LEGAIS

MS nº 1.0553.0200

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

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

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

BU 13

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

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



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/03/2017.

