



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

KLARICID[®]
claritromcina

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

comprimido de liberação prolongada
500 mg



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

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KLARICID® UD

claritromicina

APRESENTAÇÕES

KLARICID® UD (claritromicina) comprimidos de liberação prolongada de 500 mg: embalagem com 7 ou 10 comprimidos.

**VIA ORAL
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de KLARICID® UD 500 mg contém:

claritromicina.....500 mg

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KLARICID® UD (claritromicina) é indicado para o tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e de infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microorganismos sensíveis à claritromicina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Pneumonia adquirida na comunidade

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

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Existem seis estudos na Tabela 1 que compararam claritromicina de liberação prolongada (KLARICID® UD) na exacerbação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica versus claritromicina de liberação imediata (LI)/ou prolongada(LP) e amoxicilina/clavulanato. Nestes estudos, a claritromicina de LI ou LP

apresentou altas taxas de eficácia. As eficácias clínica e bacteriológica foram semelhantes aos comparadores. A eficácia clínica variou 85 a 98% e a bacteriológica 74 a 92%.

Sinusite aguda e faringoamigdalite por *Streptococcus*

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

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

Tabela 1: Estudos de eficácia da claritromicina de liberação prolongada (KLARICID® UD) nas infecções de vias aéreas.

Patologia	Referência	Grupos de tratamento	Cura ou sucesso clínico		Erradicação bacteriológica	
			Claritromicina (%)	Comparador (%)	Claritromicina (%)	Comparador (%)
Pneumonia	Gotfried et al. (2002)	Claritromicina LP 1000 mg por 7 dias (n= 128) vs levofloxacino 500 mg 1 vez ao dia por 7 dias (n=124)	88	86	86	88
	Sokol et al. (2002)	Claritromicina LP 1g 1 x/dia por 7 dias (n= 85) vs trovafloxacino 500 mg 1 vez ao dia por 7 dias (n=66)	87	95	89	96
Exacerbação bacteriana de bronquite crônica	Allin et al (2001)	Claritromicina LI 500 mg 2 x/dia por 7-14 dias (n= 78) vs claritromicina LP 1 g 1 vez ao dia por 7-14 dias (n=82)	85	90	(-)	(-)
	Adler et al (2000)	Claritromicina LI 500 mg 2 vezes ao dia (n=82) vs claritromicina LP 1g 1 vez ao dia por 7 dias(n=100)	82	(-)	88	(-)
				83	(-)	86
	Adam et al.(2000)	Claritromicina LI 250 mg 2 vezes ao dia por 5 dias (n=124) vs claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia por 5 dias(n=120)	97	98	92	95
	Anzueto et al.(Claritromicina LP 1g 1 vezes ao dia por 7 dias	85	87	88	89

	2001)	(n=137) vs amoxicilina clavulanato 875 mg duas vezes ao dia por 10 dias(n=133)				
	Martinot et al. (2001)	Claritromicina LP 500 mg 1 x/dia por 7 dias (n= 113) vs amoxicilina clavulanato 500/125 mg 2 vez ao dia por 7 dias (n=106)	93	90	74	80
	Nalepa et al.(2003)	Claritromicina LI 250 mg 2 vezes ao dia por 5 dias (n=351) vs claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia por 5 dias(n=352)	98	(-)	90	(-)
			97	(-)	90	(-)
Sinusite aguda	Murray et al.(2000)	Claritromicina LI 500 mg 2 vezes ao dia por 14 dias (n=123) vs claritromicina LP 1g 1 vez ao dia por 14 dias	79	85		
Faringo-migdalite por Streptococcus	Takker et al. (2003)	Claritromicina LP 500 mg 1 vez ao dia (n=270) vs penicilina V 500 mg 2 vezes ao dia por 10 dias (n=267)	98	94	89	90

Referências Bibliográficas

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



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

Program and Abstracts of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, IL, 24–27.2002, [abstract 212].

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Microbiologia

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

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

Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter pylori*. 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 significantes. Os dados *in vitro* indicam que espécies de *Enterobacteriaceae* e de pseudomonas e outros bacilos Gram-negativos não fermentadores de lactose não são sensíveis à claritromicina.

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

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 à claritromicina.

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

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

Micro-organismos Gram-positivos aeróbios: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (Grupos 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 em outros primatas, é o metabólito microbiologicamente ativo 14-OH-claritromicina. Este metabólito é tão ativo quanto, ou 1 ou 2 vezes menos ativo do que a substância mãe para a maioria dos microorganismos, exceto para o *H. influenzae*, para 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 ou 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, causados 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 (sensibilidade intermediária também é referida como “moderadamente sensível”).

Farmacocinética

Absorção

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

Distribuição, Biotransformação e Eliminação

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

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

Indivíduos saudáveis

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

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

Pacientes

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

Insuficiência hepática

Em um estudo comparando um grupo de indivíduos saudáveis e um grupo de indivíduos com insuficiência hepática que receberam 250 mg de claritromicina comprimidos de liberação imediata, duas vezes ao dia, por dois dias e uma dose única de 250 mg no terceiro dia, não houve diferença significativa nos níveis plasmáticos no “steady-state” e na depuração sistêmica da claritromicina entre esses dois grupos. Em contraste, as concentrações do metabólito 14-OH no “steady-state” foram acentuadamente menores no grupo de indivíduos com insuficiência hepática. Esta diminuição da depuração dos metabólitos 14-hidroxilados foi parcialmente compensada por um aumento na depuração renal do fármaco inalterado, resultando em níveis comparáveis no “steady-state” entre indivíduos com insuficiência hepática e indivíduos saudáveis. Resultados de estudos indicam que ajustes de doses não são necessários para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, que apresentem função renal normal.

Insuficiência renal

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

Uso em idosos

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

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda, subcrônica e crônica

Estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos.

Em estudos de toxicidade aguda em camundongos e ratos, um rato, mas nenhum camundongo morreu após uma única gavagem de 5 g/Kg de peso corpóreo. Entretanto, a mediana da dose letal, foi maior que 5 g/kg, e muito mais alta do que a dose praticável para administração.

Nenhum efeito adverso foi atribuído à claritromicina em primatas expostos a 100 mg/Kg/dia por 14 dias consecutivos ou a 35 mg/Kg/dia por um mês. Similarmente, nenhum efeito adverso foi observado em ratos expostos às doses de 75 mg/Kg/dia por um mês, 35 mg/Kg/dia por três meses ou 8 mg/Kg/dia por 6 meses. Os cães foram mais sensíveis à claritromicina, tolerando doses de 50 mg/Kg/dia por 14 dias, 10 mg/Kg/dia por um e três meses e 4 mg/Kg/dia por 6 meses, sem efeitos adversos.

Os principais sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas observadas nos estudos acima descritos incluem vômitos, fraqueza, consumo de alimentos e ganho de peso diminuído, salivação, desidratação e hiperatividade. Dois de dez macacos recebendo 400 mg/kg/dia morreram no dia oito do tratamento; fezes amareladas foram eliminadas em algumas ocasiões por alguns macacos, 2 de 10, que receberam uma dose de 400 mg/kg/dia durante 28 dias.

Nesses estudos com doses tóxicas em animais, o fígado foi o principal órgão-alvo. O desenvolvimento de hepatotoxicidade em todas as espécies foi detectado pela precoce elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato e alanina aminotransferases, gama-glutamilttransferase e/ou desidrogenase láctica. A descontinuação do uso do medicamento geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais.

O estômago, o timo e outros tecidos linfóides e os rins foram menos afetados em diversos estudos com doses tóxicas. Edema conjuntival e lacrimejamento, seguindo-se a posologias próximas às terapêuticas,

ocorreram em cães. Utilizando-se uma posologia de 400 mg/kg/dia, alguns cães e macacos desenvolveram opacidade e/ou edema corneal.

Fertilidade, Reprodução e Teratogenicidade

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

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

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

Mutagenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

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

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT (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 hipocalemia (risco de prolongamento do intervalo QT).



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

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.

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

Este medicamento contém LACTOSE

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

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.

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 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.

Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal.

Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (ver Interações Medicamentosas). A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada (ver Contraindicações).

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

Eventos cardiovasculares:

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. 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).

Estudos epidemiológicos que investigam o risco de eventos cardiovasculares com macrolídeos mostraram resultados variáveis. Alguns estudos observacionais identificaram a curto prazo um risco raro de arritmia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular associada a macrolídeos, incluindo claritromicina. A consideração desses achados deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento quando prescrever claritromicina.

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

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

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, 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).



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

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

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

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

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

Cuidados e advertências para populações especiais

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

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.

Este medicamento contém LACTOSE

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

KLARICID® UD contém 15,3 mg de sódio por comprimido. Caso o paciente tome 2 comprimidos ao dia de KLARICID® UD a dose total ingerida de sódio será de 30,6 mg, este valor deve ser levado em consideração no caso de pacientes que possuem uma dieta controlada de sódio.

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 rhabdomiólise. Foram recebidos relatos de rhabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspensa durante o tratamento.

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

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *torsades de pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopirâmida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina. Há relatos pós-comercialização de hipoglicemia com administração concomitante de claritromicina e disopirâmida. Desta forma, os níveis de glicose no sangue devem ser monitorados durante a administração concomitante de claritromicina e disopirâmida.

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: Com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida 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), pimizida, 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 pré-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 da CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição à 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 drogas/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 à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica têm sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

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

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



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

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).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de KLARICID® UD são ovalóides e de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

Insuficiência renal

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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, 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 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 e urticária.
Distúrbios gerais: astenia.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes*, 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: insuficiência renal e nefrite intersticial.
Investigacionais: INR aumentada, 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



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

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 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 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: Relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina produz sintomas gastrointestinais. Foi relatado um caso de paciente com histórico de transtorno bipolar que ingeriu oito gramas de claritromicina comprimidos e apresentou estado mental alterado, comportamento paranóico, hipocalcemia e hipoxemia.

Tratamento: A superdose deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. Da mesma forma que com outros macrolídeos, não há evidências de que 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

MS nº 1.0553.0200

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

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

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

BU 13

ABBOTT CENTER

WWW.ABBOTTBRASIL.COM.BR



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

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.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/05/2018.





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

Histórico de alterações do texto de bula – KLARICID

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/05/2018	Versão atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML
17/03/2017	0432821/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML
17/09/2015	0831488/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS



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

									INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML
13/07/2015	0615494/15-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT
25/06/2015	0560734/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Alterações de acordo com o CCDS nos itens: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML
19/12/2013	1069010/13-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alterações de acordo com CCDS nos itens: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML



Abbott

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

28/03/2013	0238839/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1a submissão no Bulário Eletrônico das bulas de KLARICID SUSPENSÃO ORAL (25mg/ml e 50mg/ml), KLARICID UD (500mg) e KLARICID IV (500mg)	VP e VPS	25 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 50 MG/ML GRAN SUS PED CT FR PLAS OPC X 60 ML + SER DOS + ADAPT 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 7 500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC X CAPAC 10 ML
------------	--------------	--	---	---	---	---	--	----------	--