



KLARICID® UD **claritromicina**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

KLARICID® UD
claritromicina

Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Apresentações:

KLARICID® UD (claritromicina): embalagens com 7 e 10 comprimidos de liberação prolongada de 500 mg cada (Lista nº M-299) - Via oral

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

Claritromicina.....500 mg

Excipientes: ácido cítrico anidro, alginato de sódio, alginato de cálcio e sódio, lactose, polividona, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, hipromelose, polietilenoglicol 400 e 8000, dióxido de titânio, corante amarelo quinolina E104, ácido sórbico.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

KLARICID® UD (claritromicina) é um antibiótico do tipo macrolídeo, que age inibindo a produção de proteínas pelas bactérias.

O comprimido de liberação prolongada (UD) é absorvido aos poucos, durante sua passagem pelo estômago e intestino.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

KLARICID® UD (claritromicina) está indicado para o tratamento de infecções de vias respiratórias e de infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microorganismos sensíveis à claritromicina.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

KLARICID® UD (claritromicina) está contra-indicado para o tratamento de pacientes com conhecida alergia aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula. Também está contra-indicado a pacientes que estejam fazendo uso de



astemizol, cisaprida, pimizida, terfenadina e ergotamina ou diidroergotamina. KLARICID® UD (claritromicina) é contra-indicado para pacientes com alteração importante da função dos rins (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min).

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

Advertências

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida.

Precauções

KLARICID® (claritromicina) deve ser dado com cuidado a pacientes com alteração da função do fígado ou dos rins.

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

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: não há restrições para uso de KLARICID® UD (claritromicina) em idosos, desde que tenham função normal dos rins.

Uso em crianças e lactentes: KLARICID® UD (claritromicina) é contra-indicado a pacientes na faixa etária pediátrica.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Os benefícios e os riscos da utilização de KLARICID® UD (claritromicina) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Uso na amamentação: a segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno ainda não está estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso em pacientes com disfunção renal: KLARICID® UD (claritromicina) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal significativa (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min). 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 ao dia.

Uso em pacientes com disfunção hepática: não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou grave, desde que apresentem função renal normal. A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

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



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

Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais

KLARICID® UD (claritromicina) não deve ser usado em pacientes que estejam tomando astemizol, cisaprida, pimizida e terfenadina.

As seguintes substâncias podem ter suas concentrações aumentadas no sangue e suas eliminações prejudicadas quando são utilizadas juntamente com claritromicina: os anticoagulantes orais (ex.: warfarina), alcalóides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimizida, quinidina, sildenafil, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus, lovastatina, disopiramida, midazolam, ciclosporina, vimblastina, rifabutina, fenitoína, teofilina, valproato, e carbamazepina. Rabdomiólise (lesão de fibras musculares) foi raramente relatada quando claritromicina foi administrada junto com medicamentos usados para controle de colesterol, como lovastatina e sinvastatina.

O uso de claritromicina junto com anticoagulantes orais pode aumentar o efeito destes, sendo necessário o controle do tempo de protrombina (exame laboratorial) nesses pacientes.

Aumento nas concentrações de digoxina pode ocorrer em pacientes que recebem claritromicina comprimidos junto com digoxina. O monitoramento dos níveis séricos da digoxina (exame laboratorial) deve ser considerado. Foi descrito que os macrolídeos, como a claritromicina, podem alterar o metabolismo dos medicamentos: terfenadina, astemizol, cisaprida e pimizida, resultando em aumento da ação destes, o que pode estar associado com arritmias cardíacas. Também foram relatados casos de arritmias com o uso de claritromicina junto com quinidina ou disopiramida.

Estudos indicaram que o uso de claritromicina juntamente com ergotamina ou diidroergotamina foi associado com a toxicidade aguda de ergot, caracterizada por vasoespasmos (contração e dilatação dos vasos) e isquemia (falta de oxigênio) das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central.

A toxicidade de colchicina foi relatada em estudos quando usada juntamente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina.

Interações medicamentosas com antiretrovirais: O uso de comprimidos de claritromicina junto com zidovudina em pacientes adultos pode resultar em diminuição do efeito da zidovudina. Para que isso não ocorra, deve-se intercalar as doses da claritromicina e da zidovudina. Esta interação não parece ocorrer em crianças tratadas com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxinosina. O uso de claritromicina junto com ritonavir não requer ajustes em pacientes com função normal dos rins. Entretanto, em pacientes com alteração na função dos rins, a dose de claritromicina deve ser diminuída.

MODO DE USO



KLARICID® UD (claritromicina) deve ser tomado por via oral (boca), uma vez ao dia, com alimento.

A dose habitual de KLARICID® UD (claritromicina) para adultos é de um comprimido de liberação prolongada de 500 mg, por via oral, uma vez ao dia. Nas infecções mais graves, a dose 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 para os tratamentos da pneumonia adquirida na comunidade e sinusites, que requerem de 6 a 14 dias de tratamento. KLARICID® UD (claritromicina) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência significativa dos rins.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?

Entre em contato com seu médico.

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

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais freqüentemente relacionadas com o uso da claritromicina são: náuseas, vômitos, dor de estômago, dor de barriga e diarreia.

Outras reações adversas: dor de cabeça, alteração do paladar e alterações do fígado (como hepatite e aumento passageiro das enzimas do fígado). A alteração do fígado pode ser grave, mas geralmente volta à normalidade com o fim da medicação. Em situações muito raras, morte por insuficiência do fígado foi relatada e geralmente estava associada com doenças graves e/ou uso conjunto com outras medicações.

Pode ocorrer colite pseudomembranosa associada ao uso de claritromicina. Arritmias cardíacas foram raramente relatadas com claritromicina.

Alterações da mucosa da boca e língua foram relatadas durante o tratamento com claritromicina, assim como descoloração dos dentes, geralmente reversível com limpeza profissional.

Reações alérgicas podem ocorrer.

Houve relatos de tontura, vertigens, ansiedade, insônia, pesadelos, zumbidos, confusão, desorientação, alucinação, psicose e despersonalização; entretanto, não foi estabelecida uma relação de causa/efeito com a claritromicina.

Foi relatada perda auditiva com claritromicina, geralmente reversível com a retirada do medicamento.

Foram descritas alterações do olfato, normalmente em conjunto com alterações do paladar.



Foram descritos raros casos de hipoglicemia.
Foram reportados raros casos de leucopenia (diminuição das células brancas do sangue) e trombocitopenia (diminuição das plaquetas).
Raros casos de pancreatite e convulsões foram relatados.
Foram reportados casos de nefrite intersticial com o uso de claritromicina.
Há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando usada juntamente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais. A superdose deve ser tratada com lavagem do estômago, o mais rapidamente possível, no hospital.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

A claritromicina é um antibiótico semi-sintético do grupo dos macrolídeos, obtido pela substituição do grupo hidroxila na posição 6 pelo grupo CH₃O no anel lactônico da eritromicina. A claritromicina é a 6-O-metil-eritromicina A. O pó branco do antibiótico é amargo, praticamente sem cheiro, essencialmente insolúvel em água, e significativamente solúvel em etanol, metanol e acetonitrila. Seu peso molecular é de 747,96. O comprimido de liberação prolongada contém 500 mg de antibiótico ativo e tem uma matriz homogênea, a qual promove uma liberação sustentada durante seu trânsito através do trato gastrointestinal.

Farmacologia clínica

Microbiologia

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



a síntese protéica. A claritromicina tem demonstrado excelente atividade *in vitro* contra uma grande variedade de organismos gram-positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina, geralmente são uma diluição $\log_2$ mais potentes do que as CIMs da eritromicina. Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*. 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:

Microorganismos gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

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

Outros microorganismos: *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.

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 microorganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas desses microorganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

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

Microorganismos aeróbios gram-negativos: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Microorganismos anaeróbios gram-positivos: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*.

Microorganismos anaeróbios gram-negativos: *Bacteroides melaninogenicus*.

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

Campilobacter: *Campylobacter jejuni*.

O principal metabólito da claritromicina no homem e em outros primatas é a 14-OH-claritromicina, que é microbiologicamente ativa. Sua atividade é uma ou duas vezes menor do que a droga original para a maioria dos microorganismos, exceto para o *H. influenzae*, para o qual é duas vezes mais ativo. A claritromicina e seu metabólito 14-OH exercem um efeito aditivo ou sinérgico sobre o *H. influenzae*, *in vitro* ou *in vivo*, dependendo da cepa bacteriana. A claritromicina mostrou ser 2 a 10 vezes mais efetiva do que a eritromicina em vários modelos experimentais de infecção em animais, tais como nos abscessos subcutâneos e intraperitoneais e nas infecções do trato respiratório em camundongos. Esses modelos envolviam as seguintes



bactérias: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e *H. influenzae*. Em cobaias com infecção por *Legionella*, 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

A cinética dos comprimidos de claritromicina de liberação prolongada, 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:

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 apenas ocorreu 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) alcança valores iguais a 10-20.

Em indivíduos sãos que receberam comprimidos de claritromicina 500 mg de liberação prolongada uma vez ao dia, os picos de concentrações plasmáticas de claritromicina e de 14-hidroxiclaritromicina 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 foi administrada na dose de 1000 mg uma vez ao dia (2x 500 mg), a C_{max} no estado de equilíbrio 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-hidroxiclaritromicina foi de aproximadamente 8,9 horas. O T_{max} para as doses de 500 mg e 1000 mg foi de aproximadamente 6 horas. No estado de equilíbrio, os níveis de 14-hidroxiclaritromicina 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%.

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 cérebro-espinhal após doses orais. 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 estado de equilíbrio e na depuração sistêmica da claritromicina entre esses dois grupos. Em contraste, as concentrações do metabólito 14-OH no estado de equilíbrio 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 de estado de equilíbrio comparáveis 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, no entanto, uma 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 **Advertências 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.

Toxicologia

Toxicidade aguda, subcrônica e crônica: estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos. Nenhum sinal de toxicidade foi observado com doses muito superiores àquelas proporcionalmente terapêuticas em humanos. Os sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas incluem vômitos, fraqueza, consumo de alimentos e ganho de peso diminuídos, salivação, desidratação e hiperatividade. Fezes amareladas foram eliminadas em algumas ocasiões por alguns macacos 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.

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 (*Ames Test*). 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

Referências Bibliográficas

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

INDICAÇÕES



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

CONTRA-INDICAÇÕES

KLARICID[®] UD (claritromicina) está contra-indicado para o tratamento de pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos. A claritromicina está contra-indicada em pacientes tratados concomitantemente com astemizol, cisaprida, pimozida, terfenadina e ergotamina ou diidroergotamina (ver **Interações Medicamentosas**). Como a dose de 500 mg por dia não pode ser reduzida com o uso de comprimidos de claritromicina de liberação prolongada, ela está contra-indicada em pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

KLARICID[®] UD (claritromicina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 - 30°C), ao abrigo da luz e da umidade.

POSOLOGIA

A posologia habitual de KLARICID[®] UD (claritromicina) para adultos é de um comprimido de liberação prolongada de 500 mg, por 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. KLARICID[®] UD (claritromicina) 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 ao dia.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

ADVERTÊNCIAS

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. Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana



cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina. Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida.

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**).

Ver item “**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**” para ajuste de dose em pacientes idosos e cuidados na gravidez.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Pacientes idosos: não há restrições para uso de claritromicina em idosos, desde que tenham função renal normal. Em idosos com prejuízo da função renal, a dose deve ser reduzida à metade (ver **Advertências e Posologia**).

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina durante a gravidez não foi ainda estabelecida. Estudos de teratogênese em animais, com doses 70 vezes superiores às terapêuticas para uso humano, mostraram aumento da incidência de anormalidades fetais. Os benefícios e os riscos da utilização de KLARICID® UD (claritromicina) na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.

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

Uso na amamentação: a segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno ainda não está estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso em pacientes com disfunção renal: KLARICID® UD (claritromicina) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal significativa (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min). 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 ao dia.

Uso em pacientes com disfunção hepática: não são necessários ajustes nas doses de claritromicina em pacientes com disfunção hepática moderada ou severa, desde que apresentem função renal normal. A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas à enzima citocromo P450

Os dados disponíveis até o presente indicam que a claritromicina é metabolizada no fígado, principalmente pela enzima do sistema citocromo P450 3A (CYP3A). Este é



um mecanismo importante que determina muitas interações medicamentosas. O metabolismo de outras substâncias por este sistema pode ser inibido pela administração concomitante com claritromicina e pode ser associado com elevações nos níveis plasmáticos dessas outras substâncias.

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

Resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo (p menor ou igual a 0,05), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

Interações com eritromicina e/ou claritromicina e as seguintes substâncias foram relatadas na pós-comercialização:

Rabdomiólise coincidente com a co-administração de claritromicina e inibidores da HMG-CoA redutase, lovastatina e sinvastatina, tem sido raramente reportada.

Foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina. 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 pimizida (ver **Contra-indicações**).

Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina resultando em níveis aumentados de terfenadina, que ocasionalmente foi associado com arritmias cardíacas tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes*. Em um estudo em 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 teve qualquer efeito detectável clinicamente. Semelhantes efeitos foram observados com a administração concomitante de astemizol e de outros macrolídeos.

Após a comercialização da claritromicina, foram relatados casos de *Torsades de Pointes* que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser bem controlados em pacientes que os usam concomitantemente com a claritromicina.

Ergotamina/diidroergotamina: estudos de pós-comercialização indicaram que a co-administração 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.

Interações relacionadas a outras drogas

Elevação nas concentrações séricas de digoxina foram relatadas em pacientes que receberam concomitantemente claritromicina comprimidos e digoxina. O monitoramento dos níveis séricos da digoxina deve ser considerada.



Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). Sabe-se que a claritromicina e outros macrolídeos inibem o CYP3A e a 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 à colchicina. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (ver **Advertências**).

Interações medicamentosas com anti-retrovirais

A administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos pode resultar em decréscimo do estado de equilíbrio (*steady-state*) das concentrações de zidovudina. Aparentemente, a claritromicina interfere com a absorção da zidovudina quando estes medicamentos são administrados simultaneamente, porém, esta interação pode ser evitada intercalando-se as doses de ambos. Esta interação não parece ocorrer em pacientes pediátricos, tratados concomitantemente com claritromicina suspensão e zidovudina ou dideoxinosina. Não foram conduzidos estudos similares com zidovudina e claritromicina de liberação prolongada.

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 importante inibição do metabolismo da claritromicina. O C_{max} da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e AUC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-[R]-hidroxi-claritromicina. Devido a grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária nenhuma redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de um comprimido de claritromicina de liberação prolongada ao dia. Para pacientes com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min, os comprimidos de liberação prolongada não devem ser utilizados, já que não é possível a redução da dose ao usar esta forma farmacêutica. Doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas relacionadas com o uso da claritromicina mais freqüentemente relatadas foram algumas perturbações gastrointestinais, como náusea, dispepsia, dor abdominal, vômito e diarreia. Outras reações adversas foram cefaléia, paladar alterado e elevação transitória de enzimas hepáticas.

Farmacovigilância pós-comercialização

Como ocorre com outros macrolídeos, disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas, hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia, tem sido ocasionalmente relatada com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser grave, sendo normalmente reversível. Em situações muito raras, insuficiência



hepática com desenlace fatal foi relatada, e geralmente estava associada com doenças subjacentes graves e/ou medicações concomitantes.

Casos isolados de creatinina sérica aumentada foram registrados, não tendo sido estabelecida nenhuma associação.

Há relatos de colite pseudomembranosa associada ao uso de claritromicina.

Como com outros macrolídeos, prolongamento de intervalos QT, taquicardia ventricular e *Torsades de Pointes* foram raramente relatadas com claritromicina.

Glossite, estomatite, monilíase oral e descoloração da língua foram relatadas durante tratamento com claritromicina. Foi descrita descoloração dos dentes, geralmente reversível com limpeza profissional.

Reações alérgicas, desde urticária e erupções cutâneas leves, até anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas. Houve relatos de efeitos transitórios sobre o SNC, incluindo tontura, vertigens, ansiedade, insônia, pesadelos, zumbidos, confusão, desorientação, alucinação, psicose e despersonalização; entretanto, não foi estabelecida uma relação de causa/efeito.

Foi relatada perda auditiva com claritromicina, geralmente reversível com a retirada do medicamento. Foram descritas alterações do olfato, normalmente em conjunto com alterações do paladar.

Foram descritos raros casos de hipoglicemia, alguns dos quais ocorreram em pacientes fazendo uso concomitante de agentes hipoglicemiantes orais ou insulina.

Foram relatados raros casos de leucopenia e trombocitopenia.

Raros casos de pancreatite e convulsões foram relatados.

Foram relatados casos de nefrite intersticial com o uso de claritromicina.

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 e Advertências**).

SUPERDOSE

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

A superdose deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. A conduta preferível para eliminação é a lavagem gástrica, o mais rapidamente possível. Da mesma forma que com outros macrolídeos, não há evidências de que a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

ARMAZENAGEM

KLARICID[®] UD (claritromicina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 - 30°C), ao abrigo da luz e da umidade.



ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (11) 5536.7129 - FAX (11) 5536.7126

MS nº 1.0553.0200

Farm. Responsável: Fabio Bussinger da Silva
CRF-RJ 9277

Fabricado por: **Abbott Laboratories Argentina S.A.**
Avenida Valentin Vergara, 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan
– Partido de Florencio Varela – Provincia de Buenos Aires
Argentina

Importado e distribuído por: **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro
– RJ
CNPJ: 56.998.701/0012-79



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.