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

Antibióticos do Brasil

Pó liofilizado para solução injetável
500 mg

claritromicina
"Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: claritromicina

APRESENTAÇÕES

claritromicina 500 mg: pó liofilizado para solução injetável.
Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

claritromicina 500 mg: cada frasco-ampola contém 500 mg de claritromicina.
Excipientes: ácido lactobiônico (agente solubilizante).
Após a reconstituição com água para injetáveis o produto conterá lactobionato de claritromicina equivalente a 500 mg de claritromicina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A claritromicina é indicada para o tratamento de infecções de vias aéreas superiores e inferiores, infecções de pele e tecidos moles, causadas por todos os microrganismos suscetíveis à claritromicina. Também é indicada para o tratamento de infecções disseminadas ou localizadas causadas por *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium intracellulare*, e infecções localizadas causadas por *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* ou *Mycobacterium kansasii.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A claritromicina apresenta eficácia similar aos betalactâmicos e outros macrolídeos no tratamento de infecções de vias aéreas altas e baixas adquiridas na comunidade e hospitalares.
Em um estudo aberto, controlado, 129 pacientes hospitalizados para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade foram randomizados 2:1 para receber levofloxacino (500 mg 2 x/dia) ou antibioticoterapia intravenosa seguida de oral consistindo em ceftriaxona (2 g a cada 24 horas) com ou sem claritromicina (500 mg a cada 12 horas) seguido por antibioticoterapia oral (um betalactâmico na maioria dos pacientes). A pneumonia adquirida na comunidade resolveu em 91,1% dos pacientes do grupo levofloxacino e 91,9% dos pacientes no grupo terapia sequencial intravenosa para oral.
Outro estudo avaliou a eficácia da formulação intravenosa de claritromicina, permitindo a terapia sequencial intravenosa para oral. Duzentos e noventa pacientes foram tratados com claritromicina 500 mg duas vezes ao dia, seguida por 4-5 dias da mesma posologia por via oral. Cento e setenta e dois pacientes foram internados devido a falha terapêutica (122 por cefalosporinas e 48 por penicilinas) e 203 apresentavam comorbidades (principalmente cardiovasculares). O trabalho evidenciou uma melhora clínica e radiológica em 90% dos pacientes em 10-15 dias. Os resultados indicaram que a claritromicina intravenosa é uma terapia efetiva e segura.

Referências bibliográficas

• Parola D, Dell'Orso D, Tersano C. et al. "Efficacy and safety of clarithomycin in the treatment of community acquired pneumonia": Recenti Prog Med. 2000, 91910: 12-5.
• Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T. et al. "Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with comunity-acquired pneumonia": Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004; 23(2): 82-8. Epub 2004 Jan 15.
• Langtry HD, Brogden RN. "Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients". Drugs. 1997; 53(6):973-1004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A claritromicina é um antibiótico macrolídeo semissintético obtido pela substituição do grupo CH_3O pelo hidroxilo (OH) na posição 6 do anel lactônico da eritromicina. Especialmente para a claritromicina é a 6-O-metil-eritromicina. A claritromicina é um pó cristalino branco a quase branco, amargo e praticamente sem cheiro, levemente solúvel em metanol, etanol e acetonitrila, e praticamente insolúvel em água. O peso molecular é 747,96.

A claritromicina demonstrou exercer ações anti-inflamatórias clinicamente relevantes para corrigir a desregulação imunológica associada em adultos com pneumonia bacteriana e outras severas infecções em estudos clínicos randomizados.

Microbiologia

A claritromicina exerce sua ação antibacteriana através de sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos suscetíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.
A claritromicina apresenta excelente atividade *in vitro* tanto contra cepas padronizadas de bactérias quanto de bactérias isoladas na clínica. A claritromicina é altamente potente contra uma grande variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) da claritromicina geralmente são uma diluição $\log_2$ mais potentes do que as CIMs da eritromicina.
Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina apresenta uma excelente atividade contra *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter pylori.* 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 suscetíveis à claritromicina.
A claritromicina tem se mostrado ativa contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Microrganismos Gram-positivos aeróbios: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes.*
Microrganismos Gram-negativos aeróbios: *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila.*
Outros microrganismos: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR).*
Micobactérias: *Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC)* consistindo de*: Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*.
A produção de betalactamase não deve apresentar efeitos sobre a atividade da claritromicina.
NOTA: a maioria das cepas de estafilococos resistentes à meticilina e à oxacilina 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 suscetibilidade intermediária e 98 apresentavam cepas suscetíveis.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas seu significado clínico é desconhecido. A claritromicina apresenta atividade *in vitro* contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos; entretanto, a segurança e eficácia da claritromicina no tratamento de infecções clínicas devidas a esses microrganismos ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.
Microrganismos Gram-positivos aeróbios: *Streptococcus agalactiae, Streptococci* (Grupos C, F e G), *Streptococcus viridans.*
Microrganismos Gram-negativos aeróbios: *Bordetella pertussis, Pasteurella multocida.*
Microrganismos Gram-positivos anaeróbios: *Propionibacterium acnes, Clostridium perfringens, Peptococcus niger.*
Microrganismos Gram-negativos anaeróbios: *Bacteroides melaninogenicus.*
Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum.*
Campilobacter: *Campylobacter jejuni.*

O principal metabólito da claritromicina em humanos e outros primatas é o metabólito biologicamente ativo 14-OH-claritromicina. Este metabólito é tão ativo quanto, ou 1 a 2 vezes menos ativo do que a substância-mãe para a maioria dos microrganismos, exceto contra o *H. influenzae* contra o qual é duas vezes mais ativo. A substância-mãe e o metabólito 14-OH exercem tanto atividade aditiva quanto efeito sinérgico sobre o *H. influenzae in vitro* e *in vivo*, dependendo da cepa bacteriana.
A claritromicina se mostrou duas a dez vezes mais ativa do que a eritromicina em vários modelos experimentais em animais. Foi demonstrado, por exemplo, que ela é mais ativa do que a eritromicina em infecções sistêmicas, em abscessos subcutâneos e infecções do trato respiratório em camundongos, causadas por *S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes* e *H. influenzae.* Em cobaias com infecção por *Legionella* este efeito foi mais pronunciado; uma dose intraperitoneal de 1,6 mg/kg/dia de claritromicina foi mais efetiva do que 50 mg/kg/dia de eritromicina.

Testes de Suscetibilidade
Os métodos quantitativos que requerem medida dos diâmetros das zonas fornecem estimativas mais precisas da suscetibilidade antibiótica.
Um procedimento recomendado utiliza discos impregnados com 15 mcg de claritromicina para testar a suscetibilidade (teste de difusão de Kirby-Bauer); as interpretações correlacionam o diâmetro dos halos 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 "suscetível" 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 "suscetibilidade intermediária" sugere que o efeito terapêutico da substância pode ser duvidoso ou que o organismo poderia ser suscetível se fossem utilizadas doses maiores (este último também é referido como "moderadamente suscetível").

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição, Biotransformação e Eliminação
Em um estudo clínico de dose única em voluntários, a claritromicina foi administrada por via intravenosa nas doses de 75 mg, 125 mg, 250 mg e 500 mg, em volumes de 100 mL infundidos durante 30 minutos, e 500 mg, 750 mg ou 1000 mg, em volumes de 250 mL infundidos durante 60 minutos. Os picos de concentração média (C_{max}) da substância-mãe variaram de 5,16 mcg/mL após 500 mg, a 9,40 mcg/mL após 1000 mg (60 minutos de infusão). O pico da concentração média (C_{max}) do metabólito 14-OH-claritromicina variou de 0,66 mcg/mL após a dose de 500 mg até 1,06 mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos).
A meia-vida sérica média, na fase terminal, da substância-mãe foi dose-dependente, variando de 3,8 horas após 500 mg a 4,5 horas após 1000 mg (60 minutos de infusão). A meia-vida plasmática média estimada para o metabólito 14-hidroxilado apresentou alguns aumentos dependentes da dose com as doses mais elevadas e variou de 7,3 horas após a dose de 500 mg até 9,3 horas após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos). A média da área sob a curva concentração vs tempo (ASC) apresentou um aumento não linear dependente da dose para a substância-mãe de 22,29 h.mcg/mL após a dose de 500 mg, para 53,26 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg. A média da área sob a curva concentração vs tempo (ASC) para o metabólito 14-hidroxilado variou de 8,16 h.mcg/mL após a dose de 500 mg para 14,76 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos).
Em um estudo clínico de doses múltiplas no período de 7 dias, pacientes receberam infusões de 125 mg e 250 mg de claritromicina por via intravenosa, em volumes de 100 mL durante 30 minutos, ou 500 mg e 750 mg, em volumes de 250 mL durante 60 minutos; as doses foram administradas com intervalos de 12 horas.

Nesse estudo, os picos médios de concentração de claritromicina (C_{max}) no "steady-state" aumentaram de 5,5 mcg/mL com doses de 500 mg para 8,6 mcg/mL com doses de 750 mg. A meia-vida aparente terminal foi de 5,3 horas após a infusão da dose de 500 mg durante 60 minutos e 4,8 horas após a infusão da dose de 750 mg durante 60 minutos.

A C_{max} no "steady-state" observada para o metabólito 14-hidroxi aumentou de 1,02 mcg/mL com a dose de 500 mg para 1,37 mcg/mL com a dose de 750 mg. As meias-vidas da fase terminal para este metabólito foram de 7,9 horas e 5,4 horas para os grupos das doses de 500 mg e 750 mg, respectivamente. Não se evidenciou nenhuma tendência relacionada com a dose.

A claritromicina administrada em doses orais de 250 mg a cada 12 horas, apresenta picos de concentração plasmática em 2 a 3 dias com média de 1 mcg/mL de claritromicina e 0,6 mcg/mL para o seu metabólito 14-OH-claritromicina, enquanto que a meia-vida de eliminação foi de 3 a 4 horas para a claritromicina e 5 a 6 horas para o seu metabólito 14-OH. Quando a administração é em doses de 500 mg a cada 12 horas, a C_{max} no steady-state da claritromicina e seu metabólito hidroxilado foi atingida a partir da quinta dose. Após a quinta e sétima doses, a C_{max} no "steady-state" alcançada foi de 2,7 e 2,9 mcg/mL; seu metabólito hidroxilado atingiu 0,88 e 0,83 mcg/mL, respectivamente. A meia-vida da claritromicina na dose de 500 mg é de 4,5 a 4,8 horas e a do seu metabólito 14-OH é de 6,9 a 8,7 horas. A concentração de 14-OH-claritromicina não aumenta proporcionalmente com a dose de claritromicina, e aparentemente a meia-vida das duas substâncias tendem a ser mais longas com doses maiores. Esse comportamento farmacocinético não linear da claritromicina, associado com o decréscimo global na formação dos produtos 14-hidroxilados e N-dimetilados com doses maiores, indicam que o metabolismo da claritromicina aproxima-se da saturação com altas doses.

O principal metabólito encontrado no plasma humano é a 14-OH-claritromicina, com níveis de pico de 0,5 mcg/mL e 1,2 mcg/mL após doses orais de 250 mg e 1200 mg, respectivamente. Em humanos recebendo doses orais únicas de 250 mg ou 1200 mg de claritromicina, a excreção urinária atingiu 37,9% da menor dose e 46,0% da dose mais elevada. A eliminação fecal contribuiu com 40,2% e 29,1% (esta incluiu um indivíduo com apenas uma amostra de fezes contendo 14,1%) dessas respectivas doses.

Pacientes

A claritromicina e seu metabólito 14-OH são facilmente distribuídos nos tecidos e fluidos corporais. A concentração nos tecidos é normalmente maior que a concentração sérica. Exemplos de concentrações séricas nos tecidos e fluidos corporais são apresentados abaixo:

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

Pacientes com infecções por micobactérias

Apesar de não haver dados disponíveis relacionados ao uso de claritromicina por via intravenosa em infecções por micobactérias, há dados farmacocinéticos do uso de claritromicina comprimidos nessas infecções.

As concentrações no "steady-state" da claritromicina e da 14-OH-claritromicina observadas após administração das doses usuais de claritromicina a pacientes adultos infectados pelo HIV foram semelhantes àquelas observadas em indivíduos normais. Entretanto, com as doses mais elevadas que podem ser requeridas para tratar infecções por micobactérias, as concentrações de claritromicina foram muito superiores àquelas observadas com as doses usuais. As meias-vidas de eliminação pareceram ser aumentadas nestas doses elevadas, quando comparadas com aquelas observadas com as doses usuais em indivíduos normais. As concentrações maiores de claritromicina e as vidas médias de eliminação da substância observadas com essas doses são consistentes com a conhecida não linearidade da farmacocinética da claritromicina.

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) associada à sepse

O estudo ACCESS (NCT04724044) é um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego e randomizado, conduzido para investigar se a adição de claritromicina (500 mg por via oral, duas vezes ao dia por 7 dias) ao tratamento padrão com β-lactâmicos (SoC) em 278 pacientes adultos hospitalizados com PAC e apresentando ao menos características moderadas de sepse poderia melhorar significativamente a resposta clínica precoce, acompanhada da atenuação da inflamação clínica.

O desfecho primário do estudo integrou a resposta clínica precoce da PAC e a resposta anti-inflamatória precoce, refletida por alterações nas concentrações de procalcitonina, juntamente com a melhora da disfunção orgânica representada pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA): o desfecho primário foi atingido em 91 (68%) pacientes no grupo claritromicina e em 51 (38%) pacientes no grupo placebo (diferença de 29,6% [IC 95%: 17,7–40,3]; razão de chances [OR] 3,40 [IC 95%: 2,06–5,63]; p < 0,0001).

Além desse efeito no desfecho primário, a adição da claritromicina ao tratamento padrão protegeu os pacientes contra diversos desfechos clínicos indicativos de imunoparalisia e disfunção imune (**Tabela A**). Especificamente, a progressão para disfunção orgânica (definida como agravamento do episódio de PAC para insuficiência respiratória exigindo ventilação mecânica ou oxigenação por pressão positiva contínua nas vias aéreas — CPAP — ou para insuficiência circulatória exigindo início de vasopressores) até o dia 28 foi registrada em 23/133 pacientes no grupo placebo, comparado a 8/134 no grupo claritromicina (razão de chances [OR] 0,3; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,13–0,71; p = 0,004).

Sepse secundária desenvolveu-se em 32/133 pacientes (24%, IC 95%: 18–32%) no grupo placebo até o dia 28 e em 18/134 pacientes (13%, IC 95%: 9–20%) no grupo claritromicina (OR 0,49; 0,26–0,93; p = 0,029).

A mortalidade até a visita de fim de tratamento foi significativamente menor no grupo claritromicina do que no grupo placebo em uma análise post-hoc (11 pacientes [8%] vs 22 pacientes [17%]; OR 0,45; IC 95%: 0,21–0,97; p = 0,042). Um número significativamente maior de pacientes do grupo claritromicina recebeu alta hospitalar vivo até o dia 28 (105/134 vs 87/133; OR 1,91; IC 95%: 1,11–3,30; p = 0,02) e até o dia 90 (106/134 vs 83/133; OR 2,28; IC 95%: 1,32–3,93; p = 0,031).

Múltiplos indicadores de desregulação imune foram melhorados durante o tratamento com claritromicina. Especificamente, a produção de fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) por mononucleócitos periféricos circulantes foi maior no grupo claritromicina em comparação ao grupo placebo no dia 4 (mediana [IC 95%] 79,3 [22,2] vs 51,5 [22,5] pg/mL; p = 0,0092). A porcentagem de pacientes com redução dos níveis de interleucina-10 (IL-10) - definida como redução superior a

25% em relação ao basal ou níveis abaixo do limite de detecção no dia 4 - também foi maior no grupo claritromicina (80% [n=107] vs 71% [n=85]; OR 2,14; IC 95%: 1,15–3,98; p = 0,020).

A proporção de pacientes que apresentaram redução inferior a 15% na razão IL-8/IL-10 até o dia 4 foi maior no grupo claritromicina do que no grupo placebo (72% [n=92] vs 56% [n=67]; OR 2,04; IC 95%: 1,19–3,45; p = 0,011), indicando restauração da função imune. As alterações registradas nas concentrações de citocinas circulantes e na resposta das células mononucleares circulantes à estimulação após o tratamento com claritromicina sustentam um efeito sobre a resposta inflamatória do hospedeiro, reduzindo a carga inflamatória.

Uma análise post-hoc do estudo ACCESS avaliando o impacto da claritromicina em múltiplos subgrupos demonstrou, entre outros achados, que o benefício da claritromicina foi independente e superior ao benefício associado ao uso de corticosteroides. O desfecho primário do estudo foi atingido por 62/86 pacientes tratados com tratamento padrão (SoC) + claritromicina sem corticosteroides, em comparação com 19/53 pacientes tratados com SoC + corticosteroides + placebo (p = 0,014). Os corticosteroides são recomendados para pacientes adultos hospitalizados com PAC bacteriana grave, devido aos seus amplos mecanismos anti-inflamatórios; esse achado do estudo ACCESS é consistente com um efeito anti-inflamatório precoce clinicamente relevante da claritromicina em adultos hospitalizados com PAC.

A análise também demonstrou que a randomização para claritromicina esteve associada à redução do risco de ventilação mecânica em todas as categorias avaliadas. A proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica no grupo SoC + claritromicina sem corticosteroides (6/86 pacientes; 7%) foi significativamente menor do que no grupo SoC + corticosteroides sem claritromicina (11/53; 20,8%; p = 0,03). Além disso, a probabilidade de morte até o dia 90 entre os pacientes que atingiram o desfecho primário precoce foi significativamente menor no grupo claritromicina + SoC do que no grupo placebo + SoC (**Tabela B**).

Achados sugerindo a correção da desregulação imune em pacientes com infecções pulmonares também foram descritos em outros dois ensaios clínicos randomizados nos quais a claritromicina foi administrada por via intravenosa. Os resultados desses estudos e a comparação com o estudo ACCESS são apresentados na **Tabela C**. Esses dados são compatíveis com a contribuição de efeitos imunomodulatórios e anti-inflamatórios para a efetividade clínica da claritromicina no manejo da pneumonia nessas populações de pacientes.

Tabela A. Desfechos primários e secundários do estudo ACCESS com resultados estatisticamente significativos.

Desfecho clínico	TP + placebo (n=133)	TP + claritromicina (n=134)	% diferença (IC 95%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Desfecho primário do estudo: redução (≥ 50%) no RSS score em relação ao basal + [≥ 30% de redução no escore SOFA em relação ao basal e/ou mudança bem-sucedida na cinética de PCT*] até o dia 4 (IC 95%).	51 (38; 31-47)	91 (68; 60-75)	29,6 (17,7- 40,3)	3,4 (2,06- 5,63)	<0,0001
Desfechos secundários					
Sucesso clínico no fim do tratamento (EOT)	23 (17; 12-25)	43 (32; 25-40)	14,8 (4,5-24,8)	2,26 (1,27-4,03)	0,006
Sucesso clínico no dia 28	66 (50; 41-58)	83 (62; 54-70)	12,3 (0,4-49,6)	1,65 (1,02-2,69)	0,049
Progressão para disfunção orgânica	23 (17; 12-25)	8 (6; 3-11)	11,3 (3,7-19,2)	0,30 (0,13-0,71)	0,004
Desenvolvimento de nova sepse	32 (24; 18-32)	18 (13; 9-20)	10,6 (1,2-19,8)	0,49 (0,26-0,93)	0,029
Alta hospitalar com vida até dia 90	83 (62; 54-70)	106 (78; 72-85)	16,7 (5,2-27,1)	2,28 (1,32-3,93)	0,031

* Definido como >80% de redução em relação ao valor basal de PCT (ou seja, antes do início do medicamento do estudo) e/ou PCT <0,25 ng/mL.

Abreviações: IC = intervalo de confiança; EOT = fim do tratamento; n = número de pacientes; OR = razão de chances; PCT = procalcitonina; RSS = Gravidade dos Sintomas Respiratórios; SOFA = Avaliação Sequencial de Disfunção Orgânica; TP = tratamento padrão.

Tabela B. Probabilidades comparativas de morte até o dia 90 em cada grupo de tratamento após a obtenção do desfecho primário no estudo ACCESS.

Desfecho	Não obtenção do desfecho primário; n (%)	Obtenção do desfecho primário; n (%)	OR (IC 95%); Valor de p	Valor de p para comparação de ORs*
Grupo: TP + placebo				
Sobrevida	47	36	0,56 (0,27–1,18); 0,143	0,043
Óbito	35	15		
Total	82	51		
Grupo: TP + claritromicina				
Sobrevida	17	71	0,18 (0,08–0,41); <0,0001	
Óbito	26	20		
Total	43	91		

*Determinado pelo teste de Breslow–Day.

Abreviações: OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; n = número de pacientes; TP = tratamento padrão

Tabela C. Resumo das conclusões de três ensaios clínicos randomizados controlados que evidenciam melhorias na desregulação imunológica e imunoparalisia induzidas por sepse, em conjunto com os benefícios clínicos do tratamento com claritromicina.

Referência	População do estudo	Intervenção	Evidências de benefícios	Evidências relacionadas à modulação da resposta imune
ACESS NCT40724044	PAC	• Placebo oral duas vezes ao dia, por 7 dias (n=133) • claritromicina oral duas vezes ao dia por 7 dias (n=133)	Redução de incidentes por nova sepsia por 28 dias Redução da progressão para disfunção orgânica até o dia 28 Maior probabilidade de redução ≥30% escore SOFA no dia 4	Produção de TNF-α por PBMCs do sangue no dia 4. Redução da IL-10 ≥25% em relação ao basal ou IL-10 abaixo do limite inferior de detecção: placebo, 71%; claritromicina, 84% (p = 0,020). • Redução da razão IL-8: IL-10 ≤15% ao basal: placebo, 56%; claritromicina, 72% (p = 0,011).
INCLASS NCT03345992	Infecções por Gram-negativos com SDRA e escore SOFA ≥ 3 em órgãos que não o pulmão	Placebo intravenoso 1 g uma vez ao dia por 4 dias (n=55) • claritromicina intravenosa 1 g uma vez ao dia por 4 dias (n=55)	O tratamento com claritromicina foi associado a menos recorrências de sepse (HR 0,40; p = 0,027)	As análises transcriptômicas e de populações celulares indicaram que o tratamento com claritromicina esteve associado a: aumento significativo da expressão de HLA-DR em monócitos; expansão de monócitos não clássicos; e upregulação de genes envolvidos na homeostase do colesterol, compatível com a correção da desregulação imune. Aumento de HLA-DR em monócitos sanguíneos até o dia 10 (p = 0,036).
Giamarellos-Bourboulis et al. 2008 NCT00297674 & Spyridaki et al. 2012 NCT00297674	PAV	• Placebo intravenoso uma vez ao dia por 3 dias (n=100) • claritromicina intravenosa uma vez ao dia por 3 dias (n=100)	Tempo mediano de 10 dias, vs. 15,5 dias no grupo placebo; p = 0,006 Menor tempo mediano para desmame da ventilação mecânica Atraso no início da disfunção múltipla de órgãos (DMO)	No subgrupo com choque séptico (Sch) e disfunção múltipla de órgãos (DMO) em comparação ao placebo: Aumento da produção de IL-6 por PBMCs do sangue (p = 0,034 no dia 4). Aumento da expressão de CD86 em monócitos sanguíneos (p = 0,024 no dia 4). Aumento da expressão de redução de TREM-1 em monócitos sanguíneos (p = 0,025 no dia 2). Redução da razão IL-10/TNF-α no sangue (p = 0,040 no dia 4). Aumento da apoptose de monócitos (p = 0,006 no dia 4). Aumento da liberação de TNF- α por monócitos estimulados com lipopolissacarídeo (p = 0,007 no dia 4).

*Em pacientes que sobreviveram até o dia 28 (n = 141).

Abreviações: SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; PAC = pneumonia adquirida na comunidade; HLA = antígeno leucocitário humano; HR = hazard ratio (razão de risco); IL = interleucina; DMO = disfunção múltipla de órgãos; n = número de pacientes; Sch = choque séptico; SOFA = escore de avaliação sequencial de falência de órgãos; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; TREM-1 = receptor desencadeador expresso em células mieloides; PAV = pneumonia associada à ventilação mecânica.

Dados pré-clínicos de segurança:

Toxicidade aguda: claritromicina foi administrada por via intravenosa em camundongos, em dois estudos separados, e a DL_{50} encontrada foi de 184 mg/kg e 227 mg/kg. Estes valores são várias vezes maiores que a DL_{50} encontrada em ratos (64 mg base/kg) e são menores que os obtidos após administração em camundongos por outras vias. Os sinais de toxicidade em ambas as espécies foram: diminuição da atividade e do reflexo, ataxia, tremores, dispneia e convulsões.

A autópsia e os exames histopatológicos realizados nos camundongos sobreviventes do estudo cuja DL_{50} encontrada foi de 184 mg/kg não mostraram alterações associadas à administração intravenosa da claritromicina. Entretanto, no outro estudo com camundongos e no estudo com ratos foram encontrados nos animais que tiveram morte aguda, alterações sugestivas de edema pulmonar, juntamente com pequenas áreas de descoloração vermelho-escuras difusas dos lóbulos dos pulmões. Embora similares, os efeitos produzidos foram mais tóxicos em ratos do que em camundongos. O modo exato de toxicidade não foi determinado. Embora os sinais de toxicidade aguda tenham sugerido efeitos sobre o sistema nervoso central, as necrópsias revelaram alterações pulmonares em alguns camundongos e ratos.

A toxicidade intravenosa aguda dos vários metabólitos foi avaliada em ratos e está resumida abaixo:

Componente	DL_{50} (mg/kg)
Composto original	184 e 227
Metabólito M^1 (desmetil)	200
Metabólito M^4 (descladinosil)	256
Metabólito M^5 (isohidroxi)	337

Sinais de toxicidade incluem inibição do movimento, dificuldade respiratória e convulsão clônica. É aparente que a toxicidade destes metabólitos é comparável à da claritromicina em qualidade e grau.

Irritação venosa aguda: as soluções intravenosas de claritromicina foram avaliadas para irritação na veia periférica da orelha de coelhos. Esse estudo demonstrou que administração de dose única em altas concentrações (7,5 mg a 30 mg/mL) apresentou irritação discreta.

Toxicidade subaguda: os estudos tiveram a duração de um mês, empregando-se doses de 15, 50 e 160 mg/kg/dia em ratos e 5, 15 e 40 mg/kg/dia em macacos. As doses mais elevadas testadas na determinação da dose em ratos (entre 20 e 640 mg/kg/dia) e em macacos (entre 5 e 80 mg/kg/dia) se mostraram tóxicas para o fígado, sistema biliar e rins, o que foi coerente com os encontrados em órgãos alvos em estudos com administração oral de claritromicina.

A ocorrência de irritação venosa grave nos estudos com duração de um mês, com as doses de 160 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente, impediram o estudo de doses elevadas para demonstrar a toxicidade nos órgãos alvo. Isso ocorreu apesar dos esforços para maximizar a dose, aumentando o volume de infusão e diminuindo o ritmo de infusão.

As doses sem efeito em ratos e macacos determinadas por estudos subagudos de um mês, foram de 50 e 15 mg/kg/dia, respectivamente, devido a irritação venosa com as doses mais elevadas.

Embriotoxicidade em ratos: foram administradas doses de 15, 50 e 160 mg base/kg/dia de claritromicina intravenosa na veia da cauda de ratos. Significantes sinais de toxicidade materna foram manifestados na dose de 160 mg/kg/dia (diminuição do consumo de alimentos e do ganho de peso) e 50 mg/kg/dia (diminuição do consumo de alimentos). Efeitos no local de aplicação da dose dos animais, tais como inchaço, ferida e necrose para as doses elevadas. Não foram notados efeitos sobre a incidência média de efeitos nos locais de aplicação ou reabsorção. Nenhuma alteração visceral ou esquelética foi notada devido à aplicação de claritromicina, exceto de uma tendência relacionada com a dose na proporção de fetos do sexo masculino com a ausência de um testículo. Apesar da toxicidade materna significante manifestada como irritação das veias, diminuição do consumo de alimentos e ganho de peso, não há evidência de embriotoxicidade ou teratoxicidade em ambas as doses.

Embiotoxicidade em coelhos: foram administradas doses de 3, 10 e 30 mg base/kg/dia de claritromicina intravenosa em grupos de coelhos. Uma coelha prenha tratada com 3 mg/kg/dia morreu no dia 29 da gestação. Irritação venosa foi observada tanto no grupo controle quanto no grupo tratado com a droga. A incidência e severidade da irritação estiveram diretamente relacionadas à concentração da droga na formulação. Sinais de toxicidade materna foram observados com 30 mg/kg/dia (redução do peso e do consumo de alimentos). A incidência de aborto no grupo tratado com 30 mg/kg/dia foi significantemente maior quando comparado ao grupo controle, mas todos os fetos abortados eram normais, quando grosseiramente analisados. Nenhum efeito nos níveis maternos e de toxicidade fetal quando 10 e 30 mg/kg/dia foram administrados, respectivamente.

Embriotoxicidade em macacos: claritromicina mostrou produzir menor perda embrionária em macacos quando administrada em doses até 10 vezes maiores que a maior estipulada (500 mg duas vezes ao dia) diariamente para humanos, iniciando no dia 20 da gestação. Estes efeitos foram atribuídos à toxicidade materna da droga em doses muito altas. Um estudo adicional em macacos gestantes com dosagem de aproximadamente 2,5 a 5 vezes maiores que a dose usualmente utilizada (500 mg duas vezes ao dia) não produziram perigo exclusivo para o feto.

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 que 25 mcg de claritromicina, por placas de Petri. Numa concentração de 50 mcg, a droga foi tóxica para todas as cepas testadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A claritromicina é contraindicada para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.

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

A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de ergot (ex: ergotamina ou di-hidroergotamina) é contraindicada, pois pode resultar em toxicidade por ergot.

A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT (congênito ou adquirido) ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *torsades de pointes* (ver itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com distúrbios eletrolíticos (hipocalemia ou hipomagnesemia, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT).

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

A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina (ver itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A administração concomitante com ticagrelor, ivabradina ou ranolazina é contraindicada.

A administração concomitante de claritromicina e lomitapida é contraindicada (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa.

Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia foram relatadas com o uso de claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa mas geralmente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfecho fatal e, geralmente foi associado com doenças subjacentes graves e/ou uso de medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada imediatamente se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridioides 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 item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, triazolam e midazolam intravenoso ou midazolam bucal (ver item **6. 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;
- A claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com hipocalemia ou hipomagnesemia (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**);
- Pacientes que utilizam concomitantemente outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo QT (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**);
- O uso concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina é contraindicado (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**);

- A claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).
Considere cuidadosamente o equilíbrio entre benefícios e riscos antes de prescrever claritromicina para qualquer paciente que esteja tomando hidroxicloroquina ou cloroquina, devido ao potencial risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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 suscetibilidade seja realizado quando a claritromicina for prescrita para pneumonia na comunidade. Em pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, a claritromicina deve ser utilizada em combinação com antibióticos adicionais apropriados.

Infecções de pele e tecidos moles de severidade leve a moderada: estas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, os quais, podem ser resistentes aos macrolídeos. Por este motivo, é importante que o teste de suscetibilidade seja realizado. Em casos em que 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, como as causadas por *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* e erisipelas e em algumas situações em que o tratamento com penicilinas não pode ser utilizado.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, tais como, anafilaxia, 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 item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com outras estatinas. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estatinas. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miopatia. Em situações onde o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. O uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A (ex. fluvastatina) pode ser considerado.

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

Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional; 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.

Deve-se ter precaução quando a claritromicina for administrada concomitantemente com anticoagulantes orais de ação direta, como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, particularmente em pacientes com alto risco de sangramento (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em crianças: até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina por via intravenosa em crianças.

Uso na gravidez: a segurança do uso da claritromicina na gravidez não foi estabelecida. Com base em resultados variáveis obtidos em estudos em animais e experiência em humanos, a possibilidade de efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal não pode ser excluída. Alguns estudos observacionais que avaliaram a exposição à claritromicina durante o primeiro e segundo trimestres relataram um risco aumentado de aborto espontâneo em comparação com o não uso de antibióticos ou uso de outros antibióticos durante o mesmo período. Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre o risco de malformações congênitas maiores com o uso de macrolídeos, incluindo claritromicina durante a gravidez, fornecem resultados conflitantes. Dessa forma, os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico prescritor.

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

Uso na amamentação: a claritromicina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Estima-se que um lactente em aleitamento materno exclusivo receberia cerca de 1,7% da dose materna de claritromicina ajustada ao peso. A segurança do uso da claritromicina durante o aleitamento materno não está estabelecida.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade: em ratos, os estudos de fertilidade não mostraram qualquer evidência de efeitos nocivos.

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

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

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

Cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*. Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (ver item **4. 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 item **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Em um estudo com 14 voluntários sadios, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

Alcaloides 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 item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Midazolam oral: quando midazolam foi coadministrado com comprimidos de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), a área sob a curva (ASC) 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 item **4. CONTRAINDICAÇÕES**), uma vez que estas estatinas são metabolizadas extensivamente pela CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em pacientes que administraram claritromicina concomitantemente a estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser 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 prescrita 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.

Lomitapida: a administração concomitante de claritromicina com lomitapida está contraindicada devido ao potencial para transaminases marcadamente aumentadas (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

O uso de claritromicina também é contraindicado com ticagrelor, ivabradina e ranolazina metabolizados principalmente pelo CYP3A4 (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina

Fármacos indutores da CYP3A4, como por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Isso pode resultar em níveis subterapêuticos de claritromicina levando à 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 séricos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.

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

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P450, tais como, efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina, podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância, e aumentar os níveis de 14(R)-hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é biologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.
Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode ser alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.
Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg duas vezes por dia a 21 voluntários sadios conduziu a um aumento na concentração mínima média no "steady-state" de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (ASC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no "steady-state" do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.
Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O C_{max} da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e ASC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com CL_{CR} entre 30 e 60 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Para pacientes com CL_{CR} menor que 30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Doses de claritromicina maiores que 1 g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.
Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir (ver **Interações medicamentosas bidirecionais**).

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos

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

Agentes hipoglicêmicos orais/Insulina: com certos medicamentos hipoglicêmicos como nateglinida e repaglinida pode ocorrer a inibição da enzima CYP3A pela claritromicina, causando hipoglicemia quando usados concomitantemente. O monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado.

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

Corticosteroides: deve-se ter cautela no uso concomitante de claritromicina com corticosteroides sistêmicos e inalados que são metabolizados principalmente pelo CYP3A devido ao potencial de aumento da exposição sistêmica aos corticosteroides. Se ocorrer uso concomitante, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a efeitos indesejáveis dos corticosteroides sistêmicos.

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, alcaloides de ergot, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orais (ex. varfarina, rivaroxabana, apixabana, edoxabana), antipsicóticos atípicos (ex. quetiapina), pimozida, quinidina, rifabutina, sildenafila, sinvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vimblastina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

Anticoagulantes orais de ação direta (DOACs): os DOAC dabigatrana e edoxabana são um substrato para o transportador de efluxo P-gp. A rivaroxabana e a apixabana são metabolizadas via CYP3A4 e também são substratos da P-gp. Recomenda-se precaução quando a claritromicina é administrada concomitantemente com estes medicamentos, particularmente em pacientes com elevado risco de hemorragia.
Omeprazol: claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos sadios. No "steady state", as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram (C_{max}, ASC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.
Sildenafila, 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 sildenafila, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafila, 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 destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.
Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.
Benzodiazepínicos: (ex. alprazolam, midazolam, triazolam) quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500 mg duas vezes por dia), a ASC do midazolam apresenta um aumento de 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 mucosa oral, que ultrapasse a eliminação pré-sistêmica da droga provavelmente resultará em uma interação semelhante à observada após 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 a claritromicina é administrada por via intravenosa.
Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizados pela CYP3A4 (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

Hidroxicloroquina e cloroquina: dados observacionais demonstraram que a coadministração de azitromicina com hidroxicloroquina em pacientes com artrite reumatoide está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular. A claritromicina deve ser usada com cautela em pacientes que recebem estes medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT devido ao potencial de induzir arritmia cardíaca e eventos cardiovasculares adversos graves.

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, anlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose lática 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 2 x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir, no "steady state", de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de ASC e C_{max} de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente.

Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir/ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Ritonavir**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A claritromicina deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição com água para injetáveis, armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 48 horas ou em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 6 horas (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).**

Após diluição, armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 48 horas ou em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 6 horas (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).**

Utilize seringas e agulhas novas para reconstituição adequada de claritromicina.

Não usar seringas e agulhas previamente utilizadas na manipulação de outros fármacos para efetuar a reconstituição de claritromicina.

Características físicas e organolépticas

A claritromicina é um pó cristalino branco a quase branco. O produto reconstituído é uma solução incolor a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
INFUSÃO INTRAVENOSA:

1. Reconstituição

Adicionar 10 mL de água para injetáveis ao frasco-ampola com o pó liofilizado. Agitar vigorosamente até a completa solubilização do produto.

ATENÇÃO: usar somente água para injetáveis, pois outros diluentes podem causar precipitação durante a reconstituição. Não utilizar água destilada ou diluentes contendo conservantes ou sais inorgânicos. Quando o produto é reconstituído como indicado, cada mL da solução contém 50 mg de claritromicina.

Estabilidade do produto reconstituído: o produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato. Estudos químicos e físicos demonstraram estabilidade por 48 horas em geladeira (de 2ºC a 8ºC) e por 6 horas em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).

2. Diluição

O produto reconstituído (500 mg em 10 mL de água para injetáveis) deverá ser adicionado a um mínimo de 250 mL de uma das seguintes soluções, antes da administração:
- cloreto de sódio 0,9%
- glicose 5%
- Ringer com Lactato

Estabilidade do produto diluído: o produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato. Estudos químicos e físicos demonstraram estabilidade por 48 horas em geladeira (de 2ºC a 8ºC) e por 6 horas em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).
Nenhum medicamento ou agente químico deve ser adicionado à mistura de lactobionato de claritromicina injetável, a menos que seus efeitos na estabilidade física e/ou química da solução tenham sido anteriormente estabelecidos.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em adultos acima de 18 anos é 1 g ao dia, dividido em duas doses iguais, infundidas através de solução IV, durante pelo menos 60 minutos, após prévia diluição em diluente IV apropriado.
A dose diária máxima do medicamento é de 1 g.
A claritromicina não deve ser administrada em *bolus* ou por via intramuscular. Administrar somente pela via intravenosa.
Até o momento, não há dados que suportem o uso de claritromicina IV em pacientes abaixo de 18 anos.

Pacientes com infecção micobacteriana: embora não haja informações sobre o uso de claritromicina IV em pacientes imunocomprometidos, há estudos sobre o uso de claritromicina oral em pacientes com HIV. O tratamento indicado para adultos com infecções disseminadas ou localizadas (*M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii*) requer doses de 1000 mg/dia, divididas em 2 doses.

A terapia endovenosa deve ser limitada a 2-5 dias para doentes graves e deve ser modificada para terapia oral tão logo seja possível, segundo julgamento médico.

Pacientes com insuficiência renal
Em pacientes com função renal comprometida, com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade da dose normal recomendada.

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

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

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 (≥ 1/10), comuns (≥ 1/100 a < 1/10), incomuns (≥ 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 muito comuns (≥ 1/10):
Ligadas ao local de administração: flebite no local da injeção.

Reações comuns (≥ 1/100 a < 1/10):
Distúrbios psiquiátricos: insônia.
Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia e cefaleia.
Distúrbios vasculares: vasodilatação.
Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.
Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: *rash*, hiperidrose.
Ligadas ao local de administração: dor e inflamação no local da injeção.

Reações incomuns (≥ 1/1000 a < 1/100):
Infecções e infestações: celulite, candidíase, infecção vaginal.
Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilactoide, hipersensibilidade.
Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia, diminuição de apetite.
Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.
Distúrbios de sistema nervoso: perda de consciência, discinesia, tontura, tremor e sonolência.
Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.
Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, fibrilação atrial, eletrocardiograma QT prolongado, extrassístole e palpitações.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: asma e embolia pulmonar.
Distúrbios gastrointestinais: esofagite, gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.
Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: dermatite bolhosa, prurido e urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: rigidez musculoesquelética.
Distúrbios renais e urinários: creatinina e ureia sanguínea aumentadas.
Distúrbios gerais: astenia.
Investigacionais: relação albumina globulina anormal.

Reações de frequência desconhecida:
Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
Distúrbios cardíacos: *torsades de pointes* e taquicardia ventricular.

Distúrbios vasculares: hemorragia.
Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: 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 musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.
Distúrbios renais e urinários: disfunção renal e nefrite intersticial.
Investigacionais: INR aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

Pacientes imunocomprometidos
Em pacientes com AIDS ou outros pacientes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina durante períodos prolongados para infecções por micobactérias, é frequentemente difícil distinguir os eventos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina dos sinais da doença subjacente do HIV ou de uma doença intercorrente.
Em pacientes adultos, os eventos adversos frequentemente relatados por pacientes tratados com dose oral diária de 1000 mg de claritromicina foram: náuseas, vômitos, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, *rash*, flatulência, cefaleia, constipação, alterações da audição e elevação sérica das transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia, insônia e boca seca.
Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi feita analisando-se os valores muito anormais para os testes especificados (isto é, extremamente elevados ou abaixo do limite). Com base nesse critério, cerca de 2 a 3% dos pacientes que receberam 1000 mg de claritromicina/dia apresentaram níveis intensamente anormais de 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sintomas: alguns relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina produz sintomas gastrointestinais. Foi relatado um caso de um paciente com histórico de transtorno bipolar que ingeriu oito gramas de claritromicina e apresentou estado mental alterado, comportamento paranoico, hipocalemia 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

Registro: 1.5562.0025

Produzido por:
Laboratórios Richet S.A.
Buenos Aires – Argentina

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por**:**
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2026.

IB110326

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
06/06/2024	0760014/24-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
10/11/2022	4928652/22-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	3.Características farmacológicas 6.Interações medicamentosas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
24/02/2022	0701689/22-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
15/04/2021	1443673/21-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 9. Reações Adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
16/01/2020	153606/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
13/06/2017	1179158/17-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; 4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 7. Cuidados de armazenamento do	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							Medicamento; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas		
14/10/2015	0904806/15-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; Composição; 3. Características Farmacológicas; 4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas; 10. Superdose.	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
19/03/2014	0201478/14-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções; 6. Interações medicamentosas; 9. Reações adversas.	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
11/09/2013	0766181/13-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de informação sobre apresentação comercializada.	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
28/06/2013	0521386/13-0	10452 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg