

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Claritromicina toLife 500 mg comprimido revestido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de claritromicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimidos brancos ou quase brancos, oblongos, biconvexos e revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Recomenda-se a consulta das normas orientadoras oficiais relativas à utilização apropriada de medicamentos antibacterianos.

Claritromicina toLife comprimido revestido está indicado em adultos e crianças com mais de 12 anos de idade.

Infeções do Trato Respiratório Superior

Infeções da garganta (amigdalite, faringite, traqueíte), das cavidades sinusais (sinusite) e do ouvido médio (otite).

Infeções do Trato Respiratório Inferior

Bronquite, pneumonia bacteriana e pneumonia atípica primária.

Infeções da Pele e Tecidos Moles

Impetigo, erisipela, foliculite, furunculose e feridas infetadas.

Profilaxia da infeção disseminada pelo Complexo *Mycobacterium avium*, em doentes infetados pelo VIH, com contagens de linfócito CD4 inferiores ou iguais a 100/mm³.

Tratamento de Infeções por micobactérias localizadas ou disseminadas devido a *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium intracellulare*. Infeções localizadas devido a *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ou *Mycobacterium kansasii*.

Erradicação do *H. pylori*, desde que se obtenha supressão ácida e prevenção da recorrência de úlcera duodenal.

4.2 Posologia e modo de administração

Crianças com menos de 12 anos de idade: foram efetuados ensaios clínicos com claritromicina suspensão pediátrica em crianças com 6 meses a 12 anos de idade. Não foi estudada a utilização de claritromicina comprimidos em crianças com menos de 12 anos de idade. Não é recomendada a utilização de Claritromicina toLife comprimidos em crianças com menos de 12 anos de idade. Por conseguinte, nas crianças com menos de 12 anos de idade deve utilizar-se claritromicina suspensão pediátrica (granulado para suspensão oral).

Crianças com mais de 12 anos de idade: utilizar como para os adultos.

A duração média do tratamento é de 6 a 14 dias.

Os comprimidos de Claritromicina toLife podem ser tomados com ou sem alimentos.

A posologia recomendada de claritromicina em adultos e crianças com mais de 12 anos de idade é de:

Infeções do Trato Respiratório e Infeções da Pele e Tecidos Moles

A posologia recomendada é de um comprimido de 250 mg, duas vezes por dia. Nas infeções mais graves a posologia recomendada é de 500 mg, duas vezes por dia.

A duração média do tratamento é de 6 a 14 dias.

Infeções por micobactérias

Tratamento: a dose inicial para adultos deve ser de 500 mg, 2xdia.

Nas infeções disseminadas ou localizadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) em adultos, recomendam-se 1000 mg/dia, repartidas por duas doses.

O tratamento de infeções disseminadas pelo complexo *Mycobacterium avium* (CMA) em doentes com SIDA deve continuar enquanto se verificarem os benefícios clínicos e microbiológicos. A claritromicina deve ser utilizada em conjunto com outros fármacos antimicobacterianos.

O tratamento de outras infeções micobactérias não tuberculosas deve continuar de acordo com a prescrição do médico.

Profilaxia: a dose recomendada de claritromicina em adultos é de 500 mg, 2xdia.

Erradicação do *H. pylori* e prevenção da recorrência de úlcera duodenal

Tripla terapia:

A dose recomendada é de 500 mg de claritromicina 2xdia, 1000 mg de amoxicilina 2xdia e 20 mg de omeprazol 1xdia, durante 7 a 10 dias.

Dupla terapia:

A dose recomendada é de 500 mg de claritromicina 3xdia e 40 mg de omeprazol 1xdia, durante 14 dias, seguidos de 20 mg ou 40 mg de omeprazol diárias, por mais 14 dias.

Informação adicional

O *Helicobacter pylori* está fortemente ligado à úlcera péptica. Noventa a 100% dos doentes com úlceras duodenais estão infetados com este agente patogénico. A sua erradicação revelou reduzir de forma importante a percentagem de recorrência de úlcera duodenal, diminuindo assim a necessidade de manutenção da terapêutica antissecreatória.

Tripla terapia na Úlcera Duodenal:

Num estudo bem controlado, doentes infetados com *H. pylori*, com úlcera duodenal, receberam tratamento de erradicação com 500 mg de claritromicina duas vezes por dia, 1000 mg de amoxicilina duas vezes por dia e 20 mg de omeprazol diárias durante 10 dias, ou 500 mg de claritromicina três vezes por dia com 40 mg de omeprazol diárias durante 14 dias. O *H. pylori* foi erradicado em 90% dos doentes recebendo tripla terapia com claritromicina e em 60% dos doentes recebendo dupla terapia.

Dupla terapia na Úlcera Duodenal:

Em 4 estudos bem controlados, doentes infetados com *H. pylori*, com úlcera duodenal, receberam tratamento com 500 mg de claritromicina 3x/dia e 40 mg de omeprazol diárias, durante 14 dias, seguidos de 40 mg de omeprazol diárias (Estudo A) ou 20 mg de omeprazol diárias (Estudos B, C e D) durante mais 14 dias; os doentes em cada grupo controlo receberam apenas omeprazol durante 28 dias.

No Estudo A, o *H. pylori* foi erradicado em mais de 80% dos doentes tratados com claritromicina e omeprazol e em apenas 1% dos doentes tratados apenas com omeprazol. Nos Estudos B, C e D, a erradicação foi superior a 70% nos doentes tratados com claritromicina e omeprazol e inferior a 1% nos doentes tratados apenas com omeprazol. Em cada estudo, a percentagem de recorrência da úlcera, seis meses depois, foi estatisticamente mais baixa nos doentes tratados com claritromicina e omeprazol relativamente aos doentes tratados apenas com omeprazol.

A claritromicina foi usada noutros tratamentos para erradicação do *H. pylori*. Estes incluíram:

- Claritromicina + tinidazol e omeprazol ou lansoprazol
- Claritromicina + metronidazol e omeprazol ou lansoprazol
- Claritromicina + tetraciclina, subsalicilato de bismuto e ranitidina
- Claritromicina + amoxicilina e lansoprazol

A claritromicina pode ser utilizada em doentes idosos, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto e devidamente aconselhado pelo médico assistente.

Nos doentes com insuficiência renal, com níveis de depuração da creatinina inferiores a 30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida para metade, isto é, 250 mg uma vez por dia ou 250 mg duas vezes por dia, nas infeções mais graves. Nestes doentes, o tratamento não deve prosseguir para além dos 14 dias.

Nos doentes com insuficiência renal recebendo tratamento concomitante com ritonavir, deverão fazer-se os seguintes ajustes na posologia:

Níveis de creatinina 30-60 mL/min - reduzir a dose de claritromicina para metade;

Níveis de creatinina inferiores a 30 mL/min - reduzir a dose de claritromicina em 75%;

Doses de claritromicina superiores a 1 g/dia não devem ser coadministradas com ritonavir.

Não é necessário efetuar o ajuste da dose em indivíduos com disfunção hepática moderada ou grave mas com função renal normal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, aos antibióticos macrólidos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

É contraindicada a administração concomitante de claritromicina e qualquer dos seguintes medicamentos: astemizol, cisaprida, pimizida e terfenadina porque pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e Torsades de pointes (ver secção 4.5).

É contraindicada a administração concomitante de claritromicina e de alcaloides da cravagem do centeio (ex: ergotamina ou dihidroergotamina), porque pode resultar em toxicidade pelos alcaloides da cravagem do centeio (ver secção 4.5).

É contraindicada a administração concomitante de claritromicina e midazolam administrado por via oral (ver secção 4.5).

A claritromicina não deve ser administrada em doentes com antecedentes de prolongamento do intervalo QT ou taquicardia ventricular, incluindo Torsades de pointes (ver secções 4.4 e 4.5).

A claritromicina não deve ser usada concomitantemente com inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas) que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.4).

A claritromicina (e outros inibidores fortes do CYP3A4) não deve ser administrada concomitantemente com colquicina (ver secções 4.4 e 4.5).

A claritromicina não deve ser administrada em doentes com desequilíbrio eletrolítico (hipocaliemia ou hipomagnesemia, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT).

A claritromicina não deve ser administrada em doentes que sofrem de insuficiência hepática grave associada a insuficiência renal.

Está contraindicada a administração concomitante com ticagrelor e ranolazina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso de qualquer terapêutica antimicrobiana, como a claritromicina, para tratar a infeção por *H.pylori* pode ser seletiva para microrganismos resistentes ao medicamento.

A claritromicina não deve ser prescrita em mulheres grávidas sem que os benefícios e riscos sejam cuidadosamente ponderados, particularmente durante os primeiros três meses de gravidez (ver secção 4.6).

Recomenda-se precaução nos doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.2).

A claritromicina é sobretudo excretada pelo fígado. Por conseguinte, tem de ter-se precaução ao administrar o antibiótico em doentes com função hepática diminuída. Ter também precaução ao administrar claritromicina em doentes com insuficiência renal moderada a grave.

Foram reportados casos de disfunção hepática, incluindo aumento das enzimas hepáticas, e hepatite hepatocelular e/ou colestática, acompanhada ou não de icterícia com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser grave e é geralmente reversível. Foram reportados casos fatais de insuficiência hepática (ver secção 4.8). Alguns doentes podem ter doença hepática preexistente ou podem ter tomado outros medicamentos hepatotóxicos. Deve recomendar-se aos doentes que suspendam o tratamento e contactem o seu médico caso se desenvolvam sinais e sintomas de doença hepática, tais como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Tem sido descrita colite pseudomembranosa com quase todos os fármacos antibacterianos, incluindo os macrólidos, cuja gravidade pode variar entre ligeira a colocar a vida em risco. Com a utilização de quase todos os fármacos antibacterianos, incluindo a claritromicina, tem sido relatada diarreia associada ao *Clostridium difficile* (DACD) que pode variar em gravidade de diarreia ligeira a colite fatal. O tratamento com fármacos antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar a um sobrecrecimento de *C. difficile*. A DACD deve ser tida em consideração em todos os doentes que apresentem diarreia após a utilização de antibióticos. É necessária uma avaliação cuidadosa da história clínica do doente, uma vez que a DACD tem sido descrita como tendo ocorrido nos dois meses após a administração de fármacos antibacterianos. Por conseguinte, a suspensão do tratamento deve ser considerada independentemente da indicação. Deve ser efetuado teste microbiano e iniciado tratamento adequado. Evitar medicamentos que inibem o peristaltismo.

Têm ocorrido notificações de pós-comercialização de toxicidade por colquicina devido à utilização concomitante de claritromicina e colquicina, principalmente em idosos, alguns dos quais ocorreram em doentes com insuficiência renal. Foram descritas mortes em alguns destes doentes (ver secção 4.5). A administração concomitante de claritromicina e colquicina está contraindicada (ver secção 4.3).

Recomenda-se precaução quando a claritromicina é administrada concomitantemente com triazolobenzodiazepinas, como triazolam e midazolam administrado por via endovenosa (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando a claritromicina é administrada com outros medicamentos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos. Durante e após o tratamento deve ser feito controlo da função vestibular e auditiva.

Acontecimentos cardiovasculares

Tem sido observada repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, acarretando risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de torsades de pointes, no tratamento com macrólidos, incluindo a claritromicina (ver secção 4.8). Assim, como as seguintes circunstâncias podem levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares (incluindo torsades de pointes), a claritromicina deve ser utilizada com precaução nos seguintes doentes:

- Doentes com doença das artérias coronárias, insuficiência cardíaca grave, perturbação da condução ou bradicardia clinicamente relevante.
- Doentes com alterações eletrolíticas. A claritromicina não deve ser administrada a doentes com hipocaliemia (ver secção 4.3).

- Doentes a tomar concomitantemente outros medicamentos associados com um prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5).
- A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina é contraindicada (ver secção 4.3).
- A claritromicina não deve ser usada em doentes com prolongamento de intervalo QT congénito ou adquirido documentado ou antecedentes de arritmia ventricular (ver secção 4.3).

Estudos epidemiológicos que investigam o risco de resultados cardiovasculares adversos com macrólidos apresentaram resultados variáveis. Alguns estudos observacionais identificaram um risco raro de curto prazo de arritmia, enfarte do miocárdio e mortalidade cardiovascular associada a macrólidos que incluem a claritromicina. Estes resultados devem ser ponderados e comparados com o benefício do tratamento ao prescrever claritromicina.

Pneumonia: face à resistência emergente de *Streptococcus pneumoniae* aos macrólidos, é importante a realização de testes de sensibilidade quando se prescreve claritromicina para a pneumonia adquirida na comunidade. Na pneumonia adquirida no hospital, a claritromicina deve ser administrada com antibióticos adicionais apropriados.

Infeções da pele e tecidos moles de gravidade ligeira a moderada: estas infeções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, os quais podem ser resistentes aos macrólidos. Por conseguinte, é importante efetuar testes de sensibilidade. Nos casos em que não podem ser usados antibióticos beta-lactâmicos (por ex. alergia), podem ser usados outros antibióticos, como a clindamicina, como medicamentos de primeira escolha. Atualmente, os macrólidos apenas podem ser considerados como desempenhando um papel em algumas infeções da pele e tecidos moles, como os causados pelo *Corynebacterium minutissimum*, acne e erisipela e em situações nas quais a penicilina não pode ser utilizada.

Caso ocorram reações de hipersensibilidade aguda grave, como anafilaxia, reacções adversas cutâneas graves [por ex. pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reacção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)], a terapêutica com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e deve iniciar-se com urgência o tratamento apropriado.

A claritromicina deve ser usada com precaução quando administrada concomitantemente com medicamentos que induzem a enzima CYP3A4 (ver secção 4.5).

Inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas): é contraindicado o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução na prescrição de claritromicina com outras estatinas. Foi notificada rabdomiólise em doentes a tomar claritromicina e estatinas. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de miopatia. Em situações em que o uso concomitante de claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se a prescrição da dose mais baixa de estatina disponível. O uso de uma estatina que não seja dependente do metabolismo da CYP3A (por ex. fluvastatina) pode ser considerado (ver secção 4.5).

Fármacos hipoglicemiantes orais/insulina: o uso concomitante de claritromicina e fármacos hipoglicemiantes orais (tal como sulfonilureias) e/ou insulina pode resultar em hipoglicemia significativa. Recomenda-se monitorização cuidadosa da glucose (ver secção 4.5).

Anticoagulantes orais: existe risco de hemorragia grave e aumento importante no Índice Internacional Normalizado (IIN) e tempos de protrombina quando a claritromicina é co-administrada com varfarina (ver secção 4.5). O IIN e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorizados quando os doentes recebem claritromicina e anticoagulantes orais concomitantemente. Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com anticoagulantes orais diretos, como dabigatranó rivaroxabano e apixabano, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.5).

O uso a longo prazo pode, como com outros antibióticos, resultar em colonização com um número crescente de bactérias e fungos não suscetíveis. Se ocorrerem superinfecções, deve ser instituída terapêutica apropriada.

Deverá ser considerada a possibilidade de resistência cruzada entre a claritromicina e outros macrólidos, assim como a lincomicina e clindamicina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A utilização dos fármacos seguintes é estritamente contraindicada devido ao potencial para efeitos de interação medicamentosa graves:

Cisaprida, pimizida, astemizol e terfenadina

Foram descritos níveis elevados de cisaprida em doentes tratados com claritromicina e cisaprida concomitantemente, que podem resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e Torsades de pointes. Foram observados efeitos semelhantes em doentes a tomar claritromicina e pimizida concomitantemente (ver secção 4.3).

Os macrólidos podem alterar o metabolismo da terfenadina resultando num aumento dos níveis de terfenadina, o que tem sido ocasionalmente associado a arritmias cardíacas tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e Torsades de pointes (ver secção 4.3). Num estudo efetuado em 14 voluntários saudáveis, a administração concomitante de claritromicina e terfenadina resultou num aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabolito ácido da terfenadina e no prolongamento do intervalo QT que não levou a qualquer efeito clinicamente detetável. Resultados semelhantes foram descritos com a utilização concomitante de outros macrólidos com astemizol.

Alcaloides da cravagem do centeio

Notificações pós-comercialização indicam que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou dihidroergotamina está associada a toxicidade aguda por derivados de cravagem do centeio, caracterizada por vasospasmos e isquémia das extremidades e outros tecidos, incluindo o sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides da cravagem do centeio está contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas)

É contraindicado o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina (ver secção 4.3), uma vez que estas estatinas são extensivamente metabolizadas pelo CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta as suas concentrações plasmáticas, aumentando o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidas notificações de rabdomiólise em doentes a tomar

claritromicina concomitantemente com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não pode ser evitado, a terapêutica com lovastatina ou sinvastatina deve ser interrompida durante o período de tratamento.

Recomenda-se precaução na prescrição de claritromicina com estatinas. Em situações em que o uso concomitante de claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se a prescrição da dose mais baixa de estatina disponível.

O uso de uma estatina que não seja dependente do metabolismo do CYP3A (por ex. fluvastatina) pode ser considerado. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de miopatia.

Efeitos de outros medicamentos sobre a claritromicina

Os medicamentos que são indutores da CYP3A (por ex. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, erva de S. João) podem induzir o metabolismo da claritromicina. Isto pode resultar em níveis sub-terapêuticos de claritromicina levando a diminuição de eficácia. Além disso, pode ser necessário monitorizar os níveis plasmáticos do indutor da CYP3A, que pode aumentar devido à inibição da CYP3A pela claritromicina (ver também a informação relevante do medicamento para o inibidor da CYP3A administrado). A administração concomitante de rifabutina e claritromicina resultou num aumento na rifabutina e diminuição nos níveis séricos de claritromicina juntamente com um risco aumentado de uveíte.

Sabe-se ou suspeita-se que os seguintes medicamentos podem afetar as concentrações circulantes de claritromicina; pode ser necessário ajuste da dose de claritromicina ou considerar tratamentos alternativos.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina

Os indutores fortes do sistema metabólico do citocromo P450, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina, podem acelerar o metabolismo da claritromicina e consequentemente diminuir os níveis plasmáticos de claritromicina, enquanto aumentam os níveis de 14(R)-hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabolito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido poderia ser insuficiente durante a administração concomitante da claritromicina e indutores enzimáticos.

Etravirina

A exposição da claritromicina diminuiu na presença da etravirina; no entanto as concentrações do metabolito ativo 14-OH-claritromicina aumentaram. Considerando que 14-OH-claritromicina tem uma atividade reduzida contra o complexo *Mycobacterium avium* (MAC), a atividade geral contra este patogénico poderá estar alterada; deste modo deverão ser consideradas alternativas à claritromicina no tratamento do MAC.

Fluconazol

A administração concomitante de 200 mg de fluconazol diariamente e 500 mg de claritromicina, duas vezes por dia, em 21 voluntários saudáveis originou o aumento da média dos valores mínimos de concentração de claritromicina (C_{min}) no estado de equilíbrio e da área sob a curva (AUC) de 33% e 18%, respetivamente. As concentrações no estado de equilíbrio do metabolito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de fluconazol. Não é necessário o ajuste posológico de claritromicina.

Ritonavir

Um estudo de farmacocinética demonstrou que a administração concomitante de 200 mg de ritonavir de 8 em 8 horas e 500 mg de claritromicina de 12 em 12 horas resultou numa inibição marcada do metabolismo da claritromicina. A C_{max} da claritromicina aumentou cerca de 31%, a C_{min} aumentou 182% e a AUC aumentou cerca de 77% com a administração concomitante de ritonavir. Notou-se uma inibição praticamente completa da formação da 14-OH-claritromicina. Devido à elevada janela terapêutica para a claritromicina, não deve ser necessária diminuição na posologia em doentes com função renal normal. No entanto, nos doentes com insuficiência renal crónica devem ser considerados os seguintes ajustes de dose:

Para doentes com níveis CLCR 30-60 mL/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%.

Para doentes com níveis CLCR < 30 mL/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%.

Doses de claritromicina superiores a 1 g/dia não devem ser coadministradas com ritonavir.

Devem ser considerados ajustes da dose semelhantes em doentes com função renal diminuída quando o ritonavir é utilizado como potenciador farmacocinético com outros inibidores da protease VIH, incluindo atazanavir e saquinavir (ver secção abaixo, interações medicamentosas bidirecionais).

Efeitos da claritromicina noutros medicamentos

Interações baseadas na CYP3A

A administração concomitante de claritromicina, conhecida por inibir a enzima CYP3A, com um fármaco metabolizado principalmente pela CYP3A pode estar associada a aumentos nas concentrações dos fármacos que podem aumentar ou prolongar quer os efeitos terapêuticos quer adversos do fármaco concomitante.

A claritromicina deve ser utilizada com precaução em doentes a receber tratamento com outros medicamentos conhecidos por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente se o substrato da CYP3A tiver uma estreita margem de segurança (por ex. carbamazepina) e/ou o substrato for extensamente metabolizado por esta enzima. Podem ser considerados ajustes posológicos e, quando possível, as concentrações séricas de fármacos metabolizados principalmente pela CYP3A devem ser rigorosamente monitorizadas em doentes a receber concorrentemente claritromicina.

Sabe-se ou suspeita-se que os fármacos ou classes seguintes são metabolizados pela isoenzima CYP3A: alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, ciclosporina, disopiramida, alcaloides da cravagem do centeio, lovastatina, metilprednisolona, midazolam, omeprazol, anticoagulantes orais (por ex. varfarina), pimizida, quinidina, rifabutina, sildenafil, sinvastatina, tacrolimus, terfenadina, triazolam e vimblastina, não sendo esta lista limitativa. Fármacos com interação por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas no sistema do citocromo P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

Antiarrítmicos

Foram notificados casos na pós-comercialização de Torsades de pointes que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Durante a administração concomitante de claritromicina com estes fármacos, os eletrocardiogramas devem ser monitorizados quanto ao prolongamento do intervalo QT. As concentrações séricas destes medicamentos também devem ser monitorizadas durante o tratamento com claritromicina.

Em notificações pós-comercialização foi descrito hipoglicemia que ocorreu com o uso concomitante de claritromicina e disopiramida. Os níveis de glucose no sangue devem ser monitorizados durante a administração concomitante de claritromicina e disopiramida.

Fármacos hipoglicemiantes orais/insulina

A administração concomitante de claritromicina e determinados fármacos hipoglicemiantes, como a nateglinida e a repaglinida pode causar hipoglicemia devido à possível inibição da enzima CYP3A pela claritromicina. Recomenda-se monitorização cuidadosa da glucose.

Anticoagulantes orais (por ex. varfarina, rivaroxabano, apixabano)

Anticoagulantes orais diretos (DOAC)

O DOAC dabigatran é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. Rivaroxabano e apixabano são metabolizados através do CYP3A4 e também são substratos da gp-P. Deve ser tida precaução quando claritromicina é coadministrada com estes agentes, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.4).

Omeprazol

Foram administrados 500 mg de claritromicina de 8 em 8 horas em associação com 40 mg de omeprazol uma vez por dia a indivíduos adultos saudáveis. As concentrações plasmáticas de omeprazol no estado de equilíbrio foram aumentadas (C_{max} , AUC₀₋₂₄ e $t_{1/2}$ aumentaram 30%, 89% e 34%, respetivamente) pela administração concomitante de claritromicina. O valor médio a 24 horas de pH gástrico foi 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente e 5,7 quando o omeprazol foi coadministrado com a claritromicina.

Sildenafil, tadalafil e vardenafil

Cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, e a CYP3A pode ser inibida pela claritromicina quando administrada concomitantemente. A administração concomitante de claritromicina com sildenafil, tadalafil ou vardenafil resultaria provavelmente numa exposição aumentada ao inibidor da fosfodiesterase. Deve ser considerada a redução da dose de sildenafil, tadalafil e vardenafil quando estes fármacos são administrados concomitantemente com a claritromicina.

Teofilina, carbamazepina

Resultados de ensaios clínicos indicam que existe um aumento ligeiro mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) dos níveis circulantes de teofilina ou carbamazepina quando algum destes fármacos é administrado concomitantemente com a claritromicina. Pode ser necessário considerar redução da dose.

Tolterodina

A principal via metabólica da tolterodina é via a isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). No entanto, num sub-grupo da população desprovido de CYP2D6, foi identificada a CYP3A como sendo a via de metabolismo. Neste sub-grupo da população, a inibição da CYP3A origina concentrações séricas significativamente mais elevadas de tolterodina. A redução posológica de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores da CYP3A, tal como a claritromicina numa população com metabolização fraca através da CYP2D6.

Triazolobenzodiazepinas (ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

Quando o midazolam foi administrado concomitantemente com comprimidos de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), a AUC do midazolam aumentou 2,7 vezes após administração intravenosa de midazolam e 7 vezes após administração oral. A administração concomitante de midazolam por via oral com claritromicina deve ser evitada. Se o midazolam intravenoso for concomitantemente administrado com a claritromicina, o doente deverá ser monitorizado rigorosamente para permitir o ajuste posológico.

As mesmas precauções também se devem aplicar a outras benzodiazepinas que são metabolizadas pela CYP3A, incluindo o triazolam e o alprazolam. Para as benzodiazepinas que não são metabolizadas pela CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), é pouco provável que ocorra interação clinicamente importante com a claritromicina.

Têm ocorrido notificações pós-comercialização de interações medicamentosas e efeitos ao nível do sistema nervoso central (SNC) (ex. sonolência e confusão) com o uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se a monitorização do doente em relação ao aumento dos efeitos farmacológicos ao nível do SNC.

Outras interações medicamentosas

Aminoglicosídeos

Recomenda-se precaução quando a claritromicina é administrada concomitantemente com outros fármacos ototóxicos, especialmente com aminoglicosídeos (ver secção 4.4).

Colquicina

A colquicina é um substrato quer para a CYP3A quer para o transportador de fluxo, a P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrólidos são conhecidos por inibir a CYP3A e a Pgp. Quando a claritromicina e a colquicina são administradas conjuntamente, a inibição da Pgp e/ou da CYP3A pela claritromicina pode levar a uma exposição aumentada à colquicina. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sintomas clínicos de toxicidade à colquicina (ver secção 4.4).

Digoxina

A digoxina é um substrato para o transportador de fluxo externo, a P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é conhecida por inibir a Pgp. Quando a claritromicina e a digoxina são administradas conjuntamente, a inibição da Pgp pela claritromicina pode levar a uma exposição aumentada à digoxina. Também foram notificadas concentrações séricas de digoxina elevadas em doentes que receberam claritromicina e digoxina concomitantemente, na vigilância pós-comercialização. Alguns doentes têm apresentado sinais clínicos consistentes com a toxicidade por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser cuidadosamente monitorizadas enquanto os doentes estiverem a receber digoxina e claritromicina simultaneamente.

Zidovudina

A administração oral concomitante de comprimidos de claritromicina com a zidovudina em adultos com infeção pelo VIH pode resultar na redução dos níveis plasmáticos de zidovudina no estado de equilíbrio. Considerando que a claritromicina parece interferir com a absorção da zidovudina administrada simultaneamente por via oral, esta interação pode ser evitada largamente espaçando as doses de claritromicina e zidovudina com um intervalo de 4 horas entre cada medicamento. Esta interação não parece ocorrer nos doentes pediátricos com infeção pelo VIH que estejam a tomar claritromicina em suspensão com zidovudina ou dideoxinosina.

É pouco provável a ocorrência desta interação quando a claritromicina é administrada por perfusão intravenosa.

Fenitoína e valproato

Foram notificados casos espontâneos ou publicados de interações dos inibidores da CYP3A incluindo a claritromicina com medicamentos que não se pensam serem metabolizados pela CYP3A (por ex. fenitoína e valproato). Recomendam-se determinações de níveis séricos para estes medicamentos quando administrados concomitantemente com claritromicina. Foram descritos níveis séricos aumentados.

A administração concomitante de claritromicina com lomitapida é contraindicada devido ao potencial de aumento acentuado das transaminases (ver secção 4.3).

Interações medicamentosas bidirecionais

Atazanavir

Quer a claritromicina quer atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, existindo evidência de uma interação medicamentosa bidirecional. A administração concomitante de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg uma vez ao dia) resultou num aumento de 2 vezes na exposição à claritromicina e numa redução de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina, com um aumento de 28% na AUC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, não deve ser necessária qualquer redução posológica nos doentes com função renal normal. Para os doentes com função renal moderada (depuração da creatinina de 30 a 60 mL/min), a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Para os doentes com depuração da creatinina <30 mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%, utilizando uma formulação apropriada de claritromicina. Doses de claritromicina superiores a 1000 mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores da protease.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Recomenda-se precaução quando a claritromicina é administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados pela enzima CYP3A4 (isto é, verapamilo, amlodipina, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina, assim como as dos bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar devido a esta interação. Foi observado hipotensão, bradiarritmias e acidose láctica em doentes a tomar concomitantemente claritromicina e verapamilo.

Itraconazol

Quer a claritromicina quer o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode aumentar os níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos de claritromicina. Os doentes que tomem itraconazol e claritromicina concomitantemente devem ser monitorizados rigorosamente quanto a sinais ou sintomas de efeito farmacológico aumentado ou prolongado.

Saquinavir

Quer a claritromicina quer o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e existe evidência de uma interação medicamentosa bidirecional.

A administração concomitante de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) e saquinavir (cápsulas moles de gelatina, 1200 mg três vezes ao dia) em 12 voluntários saudáveis resultou em valores de

AUC e Cmax do saquinavir no estado de equilíbrio que foram 177% e 187% mais elevados que os observados com saquinavir isolado. Os valores da AUC e Cmax da claritromicina foram aproximadamente 40% mais elevados do que os observados com a claritromicina isolada. Não é necessário qualquer ajuste posológico quando os dois fármacos são administrados concomitantemente durante um período limitado nas doses/formulações estudadas. As observações de estudos de interação medicamentosa utilizando a formulação de cápsula mole de gelatina podem não ser representativas dos efeitos observados com a utilização de saquinavir em cápsula dura de gelatina. Observações de estudos de interação medicamentosa realizados com saquinavir individualmente podem não ser representativas dos efeitos observados com a terapêutica com saquinavir/ritonavir. Quando o saquinavir é administrado concomitantemente com o ritonavir, devem ser considerados os efeitos potenciais do ritonavir na claritromicina (ver interação com o Ritonavir).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança da claritromicina para uso durante a gravidez. Com base nos resultados variáveis obtidos nos estudos em animais e da experiência em seres humanos, a possibilidade de efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal não pode ser excluída. Alguns estudos de observação para avaliação da exposição à claritromicina durante o primeiro e o segundo trimestres apresentaram um aumento do risco de aborto espontâneo em comparação com a não utilização de antibióticos ou a utilização de outro antibiótico durante o mesmo período. Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre o risco de malformação congênita importante com a utilização de macrólidos, incluindo claritromicina, durante a gravidez facultam resultados contraditórios. Por conseguinte, não é recomendada a utilização durante a gravidez sem considerar cuidadosamente os benefícios versus os riscos.

Amamentação

A segurança da utilização da claritromicina durante o aleitamento de crianças não foi estabelecida. A claritromicina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Estima-se que um recém-nascido alimentado exclusivamente com leite materno, receba aproximadamente 1,7% da dose de claritromicina ajustada ao peso materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre o efeito da claritromicina na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O potencial para tonturas, vertigens, confusão e desorientação que pode ocorrer com o medicamento, deve ser tido em consideração antes dos doentes conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes e frequentes relacionadas com o tratamento com claritromicina, tanto para adultos como crianças, são dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos e alteração no paladar. Estas reações adversas são geralmente de intensidade ligeira e são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrólidos (ver secção b. da secção 4.8).

Não existe diferença significativa na incidência de reações adversas gastrointestinais durante os ensaios clínicos entre os doentes com ou sem infeções micobacterianas preexistentes.

b. Resumo tabular das reações adversas

O quadro seguinte descreve as reações adversas notificadas nos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização com os comprimidos de claritromicina de libertação imediata, granulado para suspensão oral, pó para solução injetável, comprimidos de libertação prolongada e comprimidos de libertação modificada.

As reações consideradas como estando possivelmente relacionadas com a claritromicina são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Entre cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade quando foi possível avaliar a gravidade.

Reações adversas notificadas para claritromicina				
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Desconhecido* (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Celulite ¹ , candidíase, gastroenterite ² , infeção ³ , infeção vaginal	Colite pseudomembranosa, erisipela
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, neutropenia ⁴ , trombocitemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulocitose, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário ⁵			Reação anafilactóide ¹ , hipersensibilidade	Reação anafilática, angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia, diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Ansiedade, nervosismo ³ , gritos estridentes ³	Problemas psicóticos, confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, pesadelos, mania

Doenças do sistema nervoso		Disgeusia, cefaleias, alteração no paladar	Desmaio ¹ , disquinesia ¹ , tonturas, sonolência ⁶ , tremor	Convulsões, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens, perda de audição, zumbidos	Surdez
Cardiopatias			Paragem cardíaca ¹ , fibrilhação auricular ¹ , eletrocardiograma – prolongamento do intervalo QT ⁷ , extrasístoles ¹ , palpitações	Torsades de pointes ⁷ , taquicardia ventricular ⁷
Vasculopatias		Vasodilatação ¹		Hemorragia ⁹
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹	
Doenças gastrointestinais		Diarreia ⁹ , vômitos, dispepsia, náusea, dor abdominal	Esofagite ¹ , doença de refluxo gastroesofágico ² , gastrite, proctalgia ² , estomatite, glossite, distensão abdominal ⁴ , obstipação, xerostomia, eructação, flatulência	Pancreatite aguda, alteração na cor da língua, alteração na cor dos dentes
Afeções hepatobiliares		Função hepática anormal	Colestase ⁴ , hepatite ⁴ , alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gamaglutamiltransferas e aumentada ⁴	Insuficiência hepática ¹⁰ , icterícia hepatocelular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, hiperhidrose	Dermatite bulhosa ¹ , prurido, urticaria, erupção maculopapular ³	Síndrome Stevens-Johnson ⁵ , necrólise epidérmica tóxica ⁵ , erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), acne, pustulose exantemática

				generalizada aguda (PEGA)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólise ^{2,11} , miopatia
Afeções renais e urinárias			Creatinina aumentada no sangue ¹ , ureia aumentada ¹	Insuficiência renal, nefrite intersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Flebite no local da injeção ¹	Dor no local da injeção ¹ , inflamação no local da injeção ¹	Mal-estar ⁴ , pirexia ³ , astenia, dor torácica ⁴ , arrepios ⁴ , cansaço ⁴	
Exames complementares de diagnóstico			Taxa de albumina globulina anormal ¹ , fosfatase alcalina aumentada ⁴ , lactato desidrogenase aumentada ⁴	Índice internacional normalizado ⁸ , tempo de protrombina prolongado ⁸ , urina com cor anormal

*Dado que estas reações são notificações voluntárias de uma população de número indefinido, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência e estabelecer uma relação causal para a exposição ao fármaco. Estima-se que a exposição dos doentes é superior a 1 bilião doente-dia de tratamento para a claritromicina.

1 RAs descritas apenas para a formulação de pó para solução injetável

2 RAs descritas apenas para a formulação de comprimidos de libertação prolongada

3 RAs descritas apenas para as formulações de granulado para suspensão oral

4 RAs descritas apenas para a formulação de comprimidos de libertação imediata

5,7,9,10 Ver secção a.

6,8,11 Ver secção c.

c. Descrição das reações adversas selecionadas

Flebite no local da injeção, dor no local da injeção, dor no vaso de punção e inflamação no local da injeção são reações específicas da formulação intravenosa de claritromicina.

Em alguns dos casos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com estatinas, fibratos, colquicina ou alopurinol (ver secções 4.3 e 4.4).

Foram recebidas notificações pós-comercialização de interações medicamentosas e efeitos no sistema nervoso central (SNC) (por ex. sonolência e confusão) com o uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorizar os doentes relativamente a efeitos farmacológicos no SNC (ver secção 4.5).

Têm havido notificações raras de comprimidos de libertação prolongada de claritromicina nas fezes, muitos dos quais ocorreram em doentes com alterações gastrointestinais anatómicas (incluindo ileostomia ou colostomia) ou funcionais, encurtando o período do trânsito gastrointestinal. Em vários casos, os resíduos de comprimidos surgiram no contexto de diarreia. Recomenda-se que os doentes que tenham resíduos de comprimidos nas fezes sem melhoria da sua condição clínica alterem para uma formulação diferente de claritromicina (por ex. suspensão) ou outro antibiótico. Populações especiais: reações adversas em Doentes imunocomprometidos (ver secção e.).

d. População pediátrica

Foram efetuados ensaios clínicos utilizando suspensão pediátrica de claritromicina em crianças dos 6 meses aos 12 anos de idade. Por conseguinte, as crianças com menos de 12 anos de idade devem utilizar a suspensão pediátrica de claritromicina. Existem dados insuficientes para recomendar a utilização da formulação injetável de claritromicina em doentes com menos de 18 anos de idade.

Pensa-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam idênticas às observadas nos adultos.

e. Outras populações especiais

Doentes imunocomprometidos

Em doentes com SIDA e outros doentes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina por longos períodos de tempo para infeções micobacterianas, é frequentemente difícil distinguir acontecimentos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina proveniente de sinais subjacentes de doença do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou doença intercorrente.

Em doentes adultos, as reações adversas mais frequentemente descritas pelos doentes tratados com doses totais de 1000 mg e 2000 mg de claritromicina foram: náuseas, vômitos, alteração no paladar, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea, flatulência, cefaleias, obstipação, problemas de audição, aumento das Transaminases Glutâmico Oxalacética Séricas (SGOT) e da Transaminases Glutâmico Pirúvica Séricas (SGPT). Acontecimentos adicionais de baixa frequência incluíram dispneia, insónias e xerostomia. As incidências foram comparáveis para os doentes tratados com 1000 mg e 2000 mg, mas foram geralmente 3 a 4 vezes mais frequentes para os doentes tratados com doses diárias totais de 4000 mg de claritromicina.

Nestes doentes imunocomprometidos, as avaliações dos valores laboratoriais foram feitas pela análise dos valores fora do nível gravemente anormal (isto é, o limite extremo elevado ou baixo) para o teste específico. Com base nestes critérios, cerca de 2 a 3 % dos doentes que receberam 1000 mg ou 2000 mg de claritromicina por dia apresentaram níveis elevados gravemente anormais de SGOT e SGPT e contagens de leucócitos e plaquetas anormalmente baixas. Uma percentagem mais baixa de doentes nestes grupos de dosagem também apresentou níveis BUN elevados. Observaram-se incidências ligeiramente mais elevadas de valores anormais nos doentes tratados com 4000 mg por dia para todos os parâmetros exceto leucócitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedese aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foi referido que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode provocar sintomas gastrointestinais. Um doente com antecedentes de doença bipolar ingeriu 8 gramas de claritromicina, tendo apresentado estado mental alterado, comportamento paranoico, hipocaliemia e hipoxemia.

As reações adversas associadas à sobredosagem devem ser tratadas com a eliminação imediata do fármaco não absorvido e medidas de suporte. A exemplo do que acontece com outros macrólidos, não se prevê que os níveis séricos da claritromicina sejam grandemente afetados pela hemodiálise ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.8 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Macrólidos, código ATC: J01F A09

A claritromicina é um antibiótico macrólido semissintético obtido a partir da substituição de um grupo CH₃O por um grupo hidroxilo na posição 6 no anel lactónico da eritromicina. Quimicamente, a claritromicina é a 6-O-metil eritromicina A.

A claritromicina exerce a sua ação antibacteriana pela ligação às subunidades ribossómicas 50S das bactérias sensíveis com supressão subsequente da síntese proteica.

A claritromicina demonstrou excelente atividade *in vitro* contra estirpes padrão de bactérias e isolados clínicos. É altamente potente contra uma grande variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. As concentrações inibitórias mínimas da claritromicina são geralmente mais potentes do que as da eritromicina.

Os dados *in vitro* também indicam que a claritromicina possui excelente atividade contra a *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*. É bactericida em relação ao *Helicobacter*

(*Campylobacter*) *pylori*; esta atividade da claritromicina é superior em pH neutro do que em pH ácido. Os dados in vitro e in vivo revelam que este antibiótico possui atividade contra espécies de micobactérias clinicamente importantes. Os dados in vitro indicam que as Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* sp e outros bacilos não fermentadores de lactose Gram-negativos, não são suscetíveis à claritromicina.

Tanto in vitro como nas infecções clínicas descritas na secção 4.1, a claritromicina tem demonstrado ser ativa contra a maioria das estirpes dos seguintes microrganismos:

Microrganismos aeróbios gram-positivos

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Microrganismos aeróbios gram-negativos

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis*

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Outros microrganismos

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Micobactérias

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Complexo *Mycobacterium avium* (CMA) composto por:

Mycobacterium avium

Mycobacterium intracellulare

A produção de beta-lactamase não deverá ter efeito na atividade da claritromicina.

Nota: a maioria das estirpes estafilocócicas resistentes à metilcilina e à oxacilina são resistentes à claritromicina.

Helicobacter

Helicobacter (*Campylobacter*) *pylori*

Microrganismos aeróbios gram-positivos

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Grupo C, F, G)

Streptococcus do grupo *viridans*

Microrganismos aeróbios gram-negativos

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Microrganismos anaeróbios gram-positivos

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Microrganismos anaeróbios gram-negativos

Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Campilobacter

Campylobacter jejuni

O principal metabolito da claritromicina encontrado no Homem, a 14-OH-claritromicina, é um metabolito microbiologicamente ativo. Este metabolito é igualmente ativo ou 1 a 2 vezes menos ativo do que o fármaco original para a maioria dos microrganismos, exceto para o *H. influenzae*, contra o qual é 2 vezes mais ativo. O fármaco original e o metabolito 14-OH exercem um efeito aditivo ou sinérgico no *H. influenzae*, *in vitro* e *in vivo*, dependendo das estirpes bacterianas.

A claritromicina revelou ser 2 a 10 vezes mais ativa que a eritromicina em vários modelos experimentais de infecção em animais. Revelou, por exemplo, ser mais eficaz do que a eritromicina em infecções sistêmicas no ratinho, abscessos subcutâneos no ratinho e infecções do trato respiratório no ratinho 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 eficaz do que 50 mg/kg/dia de eritromicina.

Limites de sensibilidade

Os seguintes limites de sensibilidade para a claritromicina, separando os microrganismos suscetíveis dos microrganismos resistentes, têm sido estabelecidos pelo European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Limites de sensibilidade (CIM, microgramas/mL)		
Microrganismo	Suscetibilidade (\leq)	Resistência ($>$)
<i>Streptococcus</i> spp.	0,25 microgramas/mL	0,5 microgramas/mL
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 micrograma/mL	2 microgramas/mL
<i>Haemophilus</i> spp.	1 micrograma/mL	32 microgramas/mL
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 microgramas/mL	0,5 microgramas/mL

A claritromicina é utilizada para a erradicação da *H. pylori*; concentração inibitória mínima (CIM) \leq 0,25 microgramas/mL, a qual foi definida como o limite de suscetibilidade pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

A prevalência das taxas de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável obter a informação local sobre resistências, particularmente quando estão a ser tratadas infeções graves. Quando necessário, deve ser procurado aconselhamento por um perito quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade de um antibiótico, em pelo menos alguns tipos de infeções, é questionável.

A claritromicina tem um efeito pronunciado contra uma grande variedade de bactérias aeróbias, anaeróbias, Gram-positivas, Gram-negativas e resistentes a ácido.

A atividade da 14 (R)-hidroxi-claritromicina é maior do que a da claritromicina contra *Haemophilus influenzae*. Estudos realizados *in vitro* sugeriram uma atividade aditiva da 14 (R)-hidroxi-claritromicina e da molécula original contra *H. influenzae*.

Categoria 1: microrganismos suscetíveis		
Gram-positivos	Gram-negativos	Outros
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> do grupo F	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Categoria 2: microrganismos para os quais a resistência adquirida pode ser problemática#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistentes ou suscetíveis* à metilina) + <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> do grupo B, C, G <i>Streptococcus spp.</i>		
Categoria 3: microrganismos com resistência intrínseca		
Enterobacteriaceae Bastonetes Gram-negativos não fermentadores da lactose		
* Espécies em relação às quais a eficácia foi demonstrada em investigações clínicas (se suscetíveis)		
§ Limites de suscetibilidade para os macrólidos e antibióticos relacionados foram definidos para categorizar <i>H. influenzae</i> tipo selvagem como intermediária.		
+ Indica as espécies para as quais uma elevada taxa de resistência (i.e. maior que 50%) foi observada em uma ou mais área/país/região da UE		
# \geq 10% resistência em pelo menos um país da União Europeia		

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cinética da administração oral de claritromicina tem sido extensivamente estudada num considerável número de espécies animais e em adultos humanos. Estes estudos revelaram que a claritromicina é rapidamente absorvida. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos é de aproximadamente 50%. Não existem indícios de acumulação e o metabolismo não se altera após a administração de doses múltiplas. A presença de alimentos no trato digestivo imediatamente antes da administração aumenta a biodisponibilidade da claritromicina numa média de 25%. No entanto, este aumento é menor e deve ser de pouca importância clínica com os regimes posológicos recomendados. Deste modo, a claritromicina pode ser administrada independentemente das horas das refeições.

In vitro

Estudos in vitro demonstraram que a ligação da claritromicina às proteínas plasmáticas humanas é cerca de 70% em concentrações de 0,45 a 4,5 mcg/mL. Um decréscimo na ligação para 41% a 45,0 mcg/mL sugere que os locais de ligação poderão ficar saturados, no entanto, isto apenas ocorreu em concentrações muito superiores aos níveis terapêuticos do fármaco.

In vivo

Os resultados dos estudos animais demonstraram que a claritromicina distribui-se adequadamente em todos os tecidos, exceto no SNC, com concentrações tecidulares várias vezes superiores aos níveis plasmáticos. As concentrações mais elevadas foram encontradas no pulmão e no fígado, nos quais a relação tecido/plasma foi de 10 a 20.

Em doses terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas foi de cerca de 70%.

As concentrações plasmáticas máximas atingem-se 2 horas após a administração da dose.

Com a administração de uma dose de 500 mg cada 12 horas, as concentrações plasmáticas máximas em estado de equilíbrio da claritromicina e do seu metabolito hidroxilado foram atingidas à quinta dose. Após a quinta e sétima doses, as concentrações plasmáticas máximas em estado de equilíbrio da claritromicina foram cerca de 2,7 e 2,9 mcg/mL; as concentrações do seu metabolito hidroxilado foram de 0,88 e 0,83 mcg/mL, respetivamente. A semivida oscila entre 4,5 a 4,8 horas para a claritromicina e 6,9 a 8,7 horas para o metabolito. No estado de equilíbrio, os níveis de 14-OH-claritromicina não aumentam proporcionalmente com a dose de claritromicina, e a semivida da claritromicina e do seu metabolito hidroxilado tende a ser superior em doses mais elevadas. Esta farmacocinética não linear da claritromicina associada a um decréscimo geral na formação dos produtos de 14-hidroxilação e N-demetilação em doses superiores, indica que o metabolismo não linear da claritromicina torna-se mais pronunciado em doses superiores.

Metaboliza-se fundamentalmente no fígado. Após a administração de uma dose simples de 250 mg e de 1200 mg, aproximadamente 38% da dose mais baixa e 46% da dose mais elevada são excretados pela via urinária e 40% e 29%, respetivamente, pelas fezes.

Doentes

A claritromicina e o seu metabolito 14-OH distribuem-se rapidamente pelos tecidos corporais e fluídos. Dados limitados de um número reduzido de doentes sugerem que a claritromicina não atinge níveis significativos no fluído cerebrospinal após doses orais (i.e., apenas 1 a 2% dos níveis séricos no FCE nos doentes com a barreira hemato-encefálica normal). As concentrações tecidulares são

geralmente mais elevadas que as concentrações séricas. Exemplos das concentrações tecidulares e séricas são apresentados abaixo.

Concentração (após 250 mg, duas vezes ao dia)		
Tipo de tecido	Tecido (mcg/g)	Soro (mcg/mL)
Amígdala	1,6	0,8
Pulmão	8,8	1,7

Os estudos de farmacocinética efetuados em idosos demonstraram que qualquer efeito observado com a administração da claritromicina, está relacionado com a função renal e não com a idade.

Infeções por *Mycobacterium avium*

As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio da claritromicina e de 14-OH-claritromicina observadas após a administração de 500 mg de claritromicina cada 12 horas em doentes adultos com infeção pelo VIH, foram semelhantes às observadas em indivíduos sem infeção. No entanto, em doses superiores, que podem ser necessárias para tratamento de infeções por *Mycobacterium avium*, as concentrações de claritromicina foram muito superiores às observadas nas doses normais. Nos doentes adultos com infeção pelo VIH tomando 1000 e 2000 mg/dia dividido em duas doses, as concentrações plasmáticas máximas em estado de equilíbrio da claritromicina foram de 2 a 4 mcg/mL e 5 a 10 mcg/mL, respetivamente. As semividas de eliminação demonstraram estar aumentadas nestas doses superiores, quando comparadas com as semividas resultantes de doses habituais em indivíduos sem infeção. As concentrações plasmáticas superiores e as semividas de eliminação mais longas observadas com estas doses são consistentes com a farmacocinética não linear conhecida da claritromicina.

Disfunção hepática

Num estudo comparando um grupo de indivíduos saudáveis com um grupo de indivíduos com insuficiência hepática, que foram tratados com 250 mg de claritromicina, 2x/dia, durante dois dias e uma dose única de 250 mg ao terceiro dia, os níveis plasmáticos em fase de equilíbrio e a depuração sistémica da claritromicina não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Pelo contrário, as concentrações em fase de equilíbrio do metabolito 14-OH foram nitidamente mais baixas no grupo dos doentes com disfunção hepática. Esta depuração metabólica diminuída do fármaco original pela hidroxilação 14-OH foi parcialmente compensada por um aumento na depuração renal do fármaco original, resultando em níveis comparáveis na fase de equilíbrio do fármaco original nos indivíduos com disfunção hepática e nos indivíduos saudáveis. Estes resultados mostram que não é necessário qualquer ajuste na dose em indivíduos com disfunção hepática moderada ou grave mas com função renal normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de doses repetidas, a toxicidade da claritromicina estava relacionada com a dose e duração do tratamento. O principal órgão alvo foi o fígado em todas as espécies, tendo sido observadas lesões hepáticas 14 dias depois, em cães e macacos. Desconhecem-se os níveis de exposição sistémica associados com esta toxicidade mas as doses tóxicas em mg/kg foram mais elevadas do que a dose recomendada para tratamento no Homem.

Não se observou qualquer evidência de potencial mutagénico da claritromicina durante uma série de estudos in vitro e in vivo.

Os estudos de fertilidade e reprodução em ratos não revelaram quaisquer efeitos adversos. Os estudos de teratogenicidade em ratos Wistar (p.o.) e Sprague-Dawley (p.o. e i.v.), coelhos brancos New Zealand e macacos cinomolgos não demonstraram qualquer teratogenicidade pela claritromicina. No entanto, um estudo semelhante posterior em ratos Sprague-Dawley revelou uma baixa (6%) incidência de anomalias cardiovasculares que pareciam ser devido a expressão espontânea das alterações genéticas. Dois estudos efetuados em ratinhos revelaram uma incidência variável (3-30%) de fenda palatina e em macacos observou-se perda de embriões, mas apenas em níveis de dose que eram nitidamente tóxicos para as mães.

Não foram descritos resultados toxicológicos considerados relevantes para o nível de dose recomendado para tratamento no Homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Excipientes do núcleo
Amido pré-gelificado
Croscarmelose sódica
Povidona 25
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio.

Excipientes do revestimento
(Metil)-hidroxipropilcelulose
Dióxido de titânio
Talco
Propilenoglicol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC-PVDC/Alumínio.

Claritromicina toLife 500 mg comprimidos revestidos – caixas de 10, 16, 20 ou 30 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Towa Pharmaceutical, S.A.
Av. do Forte, 3, Edif. Suécia IV, Piso 0
2794-093 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

4877080 – Claritromicina toLife 500 mg comprimidos revestidos – caixas com 10 comprimidos revestidos.

5737986 – Claritromicina toLife 500 mg comprimidos revestidos – caixas com 16 comprimidos revestidos.

4877189 – Claritromicina toLife 500 mg comprimidos revestidos – caixas com 20 comprimidos revestidos.

4877288 – Claritromicina toLife 500 mg comprimidos revestidos – caixas com 30 comprimidos revestidos.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da Autorização de Introdução no Mercado: 23 de Novembro de 2003.

Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 13 de Dezembro de 2013.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho de 2022.