

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Claritromicina Azevedos 500 mg Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de claritromicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó liofilizado branco ou praticamente branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A claritromicina para administração intravenosa é indicada para adultos e crianças com 12 anos ou mais, nas infeções graves, sempre que é necessária terapêutica parentérica para o tratamento de microrganismos sensíveis, nas seguintes situações:

- Infeções do trato respiratório inferior (por exemplo bronquite e pneumonia) (ver secções 4.4. e 5.1 relativamente a Teste de sensibilidade).
- Infeções do trato respiratório superior (por exemplo faringite e sinusite).
- Infeções da pele e tecidos moles (por exemplo foliculite, celulite, erisipela) (ver secções 4.4. e 5.1 relativamente a Teste de sensibilidade).

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para administração intravenosa.

A terapêutica intravenosa pode ser administrada durante 2 a 5 dias nos indivíduos gravemente doentes e deve ser mudada para terapêutica oral sempre que possível, segundo o critério do médico assistente.

Posologia

Adultos: a posologia recomendada para a claritromicina para administração intravenosa é de 1 g diário, repartido em duas doses de 500 mg adequadamente diluída conforme descrito abaixo.

População pediátrica

Crianças com 12 anos ou mais: Posologia recomendada como para adultos.

Crianças com menos de 12 anos: Não existe informação suficiente para recomendar a administração de claritromicina intravenosa em crianças com idade inferior a 12 anos.

Idosos: Utilizar a posologia recomendada para adultos.

Insuficiência renal: Nos doentes com disfunção renal, com uma depuração de creatinina inferior a 30 ml/min., a dose de claritromicina deve ser reduzida para metade.

Doentes imunocomprometidos: Não estão disponíveis dados para a utilização intravenosa, mas a claritromicina de uso oral tem sido utilizada nos doentes com SIDA para tratar infeções localizadas ou disseminadas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*), numa dose diária de 1000 mg, dividida em duas doses.

Modo de administração

A Claritromicina Azevedos deve ser administrada, após diluição com um diluente IV apropriado, através de perfusão IV durante 60 minutos. A claritromicina não deve ser administrada sob a forma de bólus ou por injeção intramuscular.

Para instruções acerca da reconstituição e posterior diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

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, domperidona, pimozida ou terfenadina porque pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e torsades de pointes (ver secção 4.4 e 4.5).

É contraindicada a administração concomitante com ticagrelor, ivabradina ou ranolazina.

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

A administração concomitante de claritromicina e lomitapida é contraindicada (ver secção 4.5).

A claritromicina não deve ser administrada em doentes com antecedentes de prolongamento do intervalo QT (prolongamento congénito ou adquirido 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 HMG-CoA reductase (estatinas), que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.4).

Tal como outros inibidores fortes do CYP3A4, a claritromicina não deve ser utilizada em doentes a tomar colquicina (ver secção 4.4 e 4.5).

É contraindicada a administração concomitante com midazolam de uso oral (ver secção 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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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).

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 *Clostridioides 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.

Colquicina

Têm ocorrido relatos 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 colquicina e claritromicina está contraindicada (ver secção 4.3).

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

Acontecimentos cardiovasculares

Tem sido observada repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, acarretando risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e 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 arterial coronária, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução e bradicardia clinicamente relevante.
- Doentes com alterações eletrolíticas. A claritromicina não deve ser administrada em 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, domperidona, pimozida e terfenadina é contraindicada (ver secção 4.3).
- A claritromicina não deve ser utilizada em doentes com prolongamento do intervalo QT congénito, adquirido ou 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 aos 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 betalactâmicos (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* (eritrasma), acne e erisipela e em situações nas quais a penicilina não pode ser utilizada.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda graves, como anafilaxia, reações adversas cutâneas graves (SCAR) (por ex., pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)), o tratamento com claritromicina deve ser suspenso imediatamente e iniciado tratamento apropriado urgentemente.

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

Inibidores da HMG-CoA reductase (estatinas)

É contraindicado o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina (ver secção 4.3).

Recomenda-se precaução na prescrição de claritromicina com estatinas. Têm sido reportados casos de rabdomiólise em doentes que tomam claritromicina e estatinas. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao aparecimento de 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).

Hipoglicémicos orais/Insulina

O uso concomitante de claritromicina e hipoglicémicos orais (como as 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 coadministrada 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 dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano, especialmente em doentes com risco elevado de hemorragia (ver secção 4.5).

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

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 superinfeções, 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.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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:

Astemizol, cisaprida, domperidona, pimizida, e terfenadina

Foram descritos níveis elevados de cisaprida em doentes tratados com claritromicina e cisaprida concomitantemente. Isto pode 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.

Ergotamina/di-hidroergotamina

Os relatórios pós-comercialização indicam que a administração concomitante de claritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina tem sido associada a toxicidade aguda da cravagem do centeio, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e de outros tecidos incluindo o sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com estes medicamentos está contraindicada (ver secção 4.3).

Midazolam oral

Quando o midazolam foi administrado concomitantemente com comprimidos de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), a AUC do midazolam aumentou 7 vezes após administração oral. A administração concomitante de midazolam por via oral com claritromicina é contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA reductase (estatinas)

É contraindicado o uso concomitante de claritromicina com lovastatina ou sinvastatina (ver secção 4.3), uma vez que estas estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento concomitante com claritromicina aumenta as suas concentrações plasmáticas, aumentando o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Foram recebidos relatos de rabdomiólise em doentes a tomar claritromicina concomitantemente com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder 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 da CYP3A (por ex. fluvastatina) pode ser considerado. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao aparecimento de 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 subterapêuticos de claritromicina levando a diminuição de eficácia. Além disso, pode ser necessário monitorizar os níveis plasmáticos do indutor da CYP3A, que podem estar aumentados devido à inibição da CYP3A pela claritromicina (ver também a informação relevante do produto para o indutor da CYP3A administrado). A administração concomitante de rifabutina e claritromicina resultou num aumento dos níveis séricos da rifabutina e numa diminuição nos níveis séricos de claritromicina juntamente com um aumento do risco 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-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 pode ser afetado 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 agente 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 estacionário e da área sob a curva (AUC) de 33% e 18%, respetivamente. As concentrações no estado estacionário 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 50%.
- Para doentes com níveis CLCR < 30 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida 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 utilização de claritromicina está contraindicada em doentes que recebam substratos do CYP3A4 astemizol, cisaprida, domperidona, pimozida e terfenadina devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo

taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e torsades de pointes (ver secção 4.3 e 4.4).

Está igualmente contraindicada a utilização de claritromicina com alcaloides da cravagem do centeio, midazolam por via oral, inibidores da redutase da HMG-CoA metabolizados principalmente pelo CYP3A4 (por exemplo, lovastatina e sinvastatina), colquicina, ticagrelor, ivabradina e ranolazina (ver secção 4.3).

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

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.

Medicamentos ou classes de medicamentos que se sabe ou se suspeita serem metabolizados pela mesma isoenzima CYP3A incluem (esta lista não é exaustiva) alprazolam, carbamazepina, cilostazol, ciclosporina, disopiramida, ibrutinib, metilprednisolona, midazolam (intravenoso), omeprazol, anticoagulantes orais (por ex. varfarina, rivaroxabano, apixabano, antipsicóticos atípicos (por ex. quetiapina), quinidina, rifabutina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam e vimblastina.

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 da quinidina e disopiramida 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. Consequentemente, os níveis de glicemia devem ser monitorizados durante a administração concomitante de claritromicina e disopiramida.

Hidroxicloroquina e cloroquina

A claritromicina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber estes medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, devido ao potencial de indução de arritmia cardíaca e de acontecimentos adversos cardiovasculares graves.

Hipoglicémicos orais/Insulina

Com certos hipoglicémicos como a nateglinida, e repaglinida, pode estar envolvida inibição da enzima CYP3A pela claritromicina e pode causar hipoglicemia quando usados concomitantemente. Recomenda-se monitorização cuidadosa da glucose.

Anticoagulantes orais diretos (DOAC)

Os DOAC dabigatrano e edoxabano são substratos 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).

Corticosteroides

Devem tomar-se precauções na utilização concomitante de claritromicina com corticosteroides sistémicos e inalados que são metabolizados principalmente pelo CYP3A, devido ao potencial aumento da exposição sistémica aos corticosteroides. Em caso de utilização concomitante, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos efeitos indesejáveis dos corticosteroides sistémicos.

Omeprazol

A claritromicina foi administrada (500 mg de 8 em 8 horas) em associação com omeprazol (40 mg uma vez por dia) a indivíduos adultos saudáveis. As concentrações plasmáticas de omeprazol no estado estacionário foram aumentadas (C_{max} , AUC_{0-24} 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 e 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 subgrupo da população desprovido de CYP2D6, foi identificada a CYP3A como sendo a via de metabolismo. Neste subgrupo 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. Se o midazolam intravenoso for concomitantemente administrado com a claritromicina, o doente deverá ser monitorizado rigorosamente para permitir o ajuste posológico. Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas entre o midazolam bucal e a claritromicina. No entanto, a administração de midazolam por via bucal, que pode evitar eliminação pré-sistémica do medicamento, irá provavelmente resultar numa interação semelhante à observada após midazolam intravenoso em vez de oral. 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 relatos 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

Colquicina

A colquicina é um substrato quer para a CYP3A quer para o transportador de fluxo externo, 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. O uso concomitante de claritromicina e colquicina está contraindicado (ver secções 4.3 e 4.4).

Digoxina

Pensa-se que 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 relatadas 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 estacionário. 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 em crianças com infeção pelo VIH recebendo 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.

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 é administrada claritromicina concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados pelo citocromo CYP3A4 (p. ex. verapamilo, amlodipina, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações séricas de claritromicina assim como dos bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Em doentes a tomar claritromicina e verapamilo concomitantemente observou-se hipotensão, bradiarritmias e acidose láctica.

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 C_{max} do saquinavir no estado estacionário que foram 177% e 187% mais elevados que os observados com saquinavir isolado. Os valores da AUC e C_{max} 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 secção 4.5).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da claritromicina para utilização na gravidez não foi estabelecida. Com base nos resultados variáveis obtidos a partir de 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 congénita grave com a utilização de macrólidos, incluindo claritromicina, durante a gravidez facultam resultados contraditórios. Assim, não se recomenda a utilização durante a gravidez sem a cuidadosa ponderação dos benefícios em relação aos riscos.

Amamentação

A segurança da utilização da claritromicina durante o aleitamento de crianças não foi estabelecida. A claritromicina é excretada no leite humano 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.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da claritromicina na fertilidade em humanos. Estudos de fertilidade em ratos não revelaram evidência de efeitos nefastos.

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 sistema de órgãos e frequência usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes $\geq 1/1000$ 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.

| Classes de sistemas orgãos | Muito frequentes $\geq 1/10$ | Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Desconhecido (*não pode ser estimado 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 | | | Reação anafilactoide ¹ , Hipersensibilidade | Reação anafilática, angioedema |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | Anorexia, diminuição do apetite | |
| Perturbações do foro Psiquiátrico | | Insónia | Ansiedade, nervosismo 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, tremor | Convulsões, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | | Vertigens, perda de audição, zumbidos | Surdez |
| Doenças cardíacas | | | Paragem cardíaca ¹ , fibrilhação auricular ¹ , eletrocardiograma – prolongamento do intervalo QT, extrasístoles ¹ , palpitações | Torsades de pointes, Taquicardia ventricular, Fibrilhação ventricular |
| Vasculopatias | | Vasodilatação ¹ | | Hemorragia |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | Asma ¹ , epistaxis ² , embolia pulmonar ¹ | |
| Doenças | | Diarreia, | Esofagite ¹ , doença | Pancreatite aguda, alteração |

| Classes de sistemas orgãos | Muito frequentes $\geq 1/10$ | Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Desconhecido (*não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis) |
|--|--|--|---|---|
| gastrointestinais | | vômitos, dispepsia, náusea, dor abdominal | de refluxo gastroesofágico ² , gastrite, proctalgia ² , estomatite, glossite, distensão abdominal ⁴ , obstipação, xerostomia, eructação, flatulência | na cor da língua, alteração na cor dos dentes |
| Afeções hepatobiliares | | Função hepática anormal | Colestase ⁴ , hepatite ⁴ , Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gamaglutamiltransferrase aumentada ⁴ | Insuficiência hepática, icterícia hepatocelular |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Erupção cutânea, hiperidrose | Dermatite bolhosa ¹ , prurido, urticaria, erupção maculopapular ³ | Reações adversas cutâneas graves (SCAR) (p. ex. pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)), acne |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | Espasmos musculares ³ , Rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ² | Rabdomiólise ^{2,**} , miopatia |
| Afeções renais e urinárias | | | Creatinina aumentada no sangue ¹ , ureia aumentada ¹ | Insuficiência renal, nefrite intersticial |
| Perturbações gerais e alterações locais 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 | Índice internacional normalizado aumentado, tempo de protrombina prolongado, urina com cor anormal |

| Classes de sistemas de órgãos | Muito frequentes $\geq 1/10$ | Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Desconhecido (*não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis) |
|--------------------------------------|--|--|--|---|
| | | | aumentada ⁴ | |

* 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 doentes-dias de tratamento para a claritromicina.

** Em alguns dos casos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos com associação conhecida à rabdomiólise (como estatinas, fibratos, colquicina ou alopurinol).

1 RA descritas apenas para a formulação de Pó para concentrado para solução para perfusão

2 RA descritas apenas para a formulação de comprimidos de libertação prolongada (ER)

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

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

c. Descrição das reações adversas seleccionadas

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).

Tem havido raros relatos 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, com período do trânsito gastrointestinal encurtado. 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.

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

Apesar de não haver dados relativamente à utilização de claritromicina IV nestes doentes, existem dados disponíveis relativamente à toma de claritromicina oral em doentes infetados com o VIH.

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, vómitos, 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. Pede-se 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.

Em caso de sobredosagem, a administração de Claritromicina Azevedos deverá ser suspensa e estabelecidas todas as medidas de suporte.

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 derivado semissintético da 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 aeróbios e anaeróbios Gram-negativo e Gram-positivo. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) da claritromicina são geralmente duas vezes menores que as CIM da eritromicina.

O metabolito 14-OH-claritromicina, formado no homem, pelo metabolismo de primeira passagem, também tem atividade antimicrobiana. As CIM deste metabolito são iguais ou duas vezes superiores às CIM do composto principal, exceto no caso de *Haemophilus influenzae* onde o metabolito 14-hidroxi é duas vezes mais ativo do que o composto principal. A claritromicina é também bactericida contra várias estirpes bacterianas.

A claritromicina é geralmente ativa in vitro contra os seguintes microrganismos:

Microrganismos aeróbios gram-positivo:

Staphylococcus aureus (suscetível à meticilina)

Streptococcus pyogenes (*streptococci* beta-hemolíticos do Grupo A)

Streptococcus alfa-hemolíticos (grupo viridans)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus agalactiae

Listeria monocytogenes

Microrganismos aeróbios gram-negativo:

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila
Bordetella pertussis
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni

Micoplasmas:

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Outros microrganismos:

Chlamydia trachomatis
Mycobacterium avium
Mycobacterium leprae
Chlamydia pneumoniae

Organismos anaeróbios:

Bacteroides fragilis suscetíveis a macrólidos
Clostridium perfringens
Espécies de *Peptococcus*
Espécies de *Peptostreptococcus*
Propionibacterium acnes

A claritromicina tem atividade bactericida contra várias estirpes de bactérias. Estes organismos incluem *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* e espécies de *Campylobacter*.

A atividade da claritromicina contra *H. pylori* é maior a pH neutro do que em pH ácido.

Limites de sensibilidade

Os critérios interpretativos da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para a claritromicina e estão listados aqui:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O metabolito microbiologicamente ativo 14-hidroxi-claritromicina é formado pelo metabolismo de primeira passagem, como indicado pela biodisponibilidade mais baixa do metabolito após administração IV. Após a administração IV, os níveis sanguíneos de claritromicina obtidos ultrapassam as CIM₉₀ para os agentes patogénicos comuns e os níveis de 14-hidroxi-claritromicina excedem as concentrações necessárias para agentes patogénicos importantes, como por exemplo *H. influenzae*.

A farmacocinética da claritromicina e do metabolito 14-hidroxi não são lineares; atinge-se normalização ao 3.º dia da administração IV. Após uma dose única IV de 500 mg, durante 60 minutos, cerca de 33% de claritromicina e 11% de 14-hidroxi-claritromicina são excretados na urina 24 horas depois.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos relevantes para o prescritor que sejam adicionais aos incluídos noutras secções do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido lactobiónico
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

A Claritromicina Azevedos deve ser diluída apenas com os diluentes descritos (ver secção 6.6). A compatibilidade com outros aditivos IV não está estabelecida.

6.3 Prazo de validade

Pó
3 anos.

Solução reconstituída

Quando o pó liofilizado é dissolvido em 10 ml de água para preparações injetáveis, a solução deve ser usada no período de 24 horas quando armazenada à temperatura ambiente (25 °C) ou no período de 48 horas, se armazenada a 2-8 °C.

Soluções diluídas

Após reconstituição e diluição em 250 ml de dextrose a 5% ou lactato de Ringer, o produto final deve ser usado no período de 48 horas quer seja mantido à temperatura ambiente (25 °C) ou armazenado a 2-8 °C.

Após reconstituição e diluição em 250 ml de cloreto de sódio a 0.9%, o produto final deve ser usado no período de 24 horas quando armazenada à temperatura ambiente (25 °C) ou no período de 48 horas, se armazenada a 2-8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro borosilicato incolor Ph.Eur. tipo I, rolha cinzenta de bromobutilo e cápsula de fecho flip-off em polipropileno de cor verde, sobre selo de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manipulação

A solução final para perfusão deve ser preparada do seguinte modo:

Preparar a solução inicial de Claritromicina Azevedos adicionando 10 ml de água para preparações injetáveis ao frasco de 500 mg. Usar apenas água estéril para injetáveis, dado que outros diluentes podem causar precipitação durante a reconstituição. Não usar diluentes que contenham conservantes ou sais

inorgânicos. Nota: Quando o medicamento é reconstituído como descrito acima, a solução resultante contém um conservante antimicrobiano eficaz; cada ml contém 50 mg de Claritromicina Azevedos

A estabilidade física e química após reconstituição foi demonstrada no período de 24 horas, se conservado à temperatura ambiente (25 °C), ou no período de 48 horas, se armazenado a 2-8 °C.

O medicamento reconstituído (500 mg em 10 ml de água para injetáveis) deve ser adicionado a um mínimo de 250 ml de um dos seguintes diluentes antes da administração:

- Dextrose a 5%
- Solução de Lactato de Ringer
- Cloreto de sódio a 0,9%

4. Foi demonstrada estabilidade física e química:

- por um período de 48 horas quer à temperatura ambiente (25 °C) como quando armazenado a 2-8 °C após reconstituição e posterior diluição com dextrose a 5% ou lactato de Ringer;
- por um período de 24 horas à temperatura ambiente (25 °C) ou por um período de 48 horas quando armazenado a 2-8 °C após reconstituição e posterior diluição com cloreto de sódio a 0,9%;

Não administrar qualquer outro fármaco ou produto químico numa solução que contenha claritromicina, sem que a sua estabilidade físico-química tenha sido previamente determinada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2, Alfragide
2614-503 Amadora
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5713169 – 1 unidade, pó para solução injetável, em frasco de vidro borosilicato incolor Ph.Eur. tipo I, rolha de bromobutilo e cápsula de fecho flip-off em polipropileno, sobre selo de alumínio.

N.º de registo: 5713177 – 10 unidades, pó para solução injetável, em frasco de vidro borosilicato incolor Ph.Eur. tipo I, rolha de bromobutilo e cápsula de fecho flip-off em polipropileno, sobre selo de alumínio.

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

Data da primeira autorização: 06 de abril de 2017

Data da última renovação: 05 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO