

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Klacid Pediátrico 50 mg/ml granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão contém 50 mg de claritromicina

Excipientes com efeito conhecido:

óleo de rícino - 6,42 mg/ml,

sacarose- 455,24 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral

Granulado para suspensão oral de cor branca a esbranquiçada, opaca com aroma a fruta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Klacid Pediátrico está indicado em crianças dos 6 meses aos 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, celulite e abscessos.

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. Por

consequente, nas crianças com menos de 12 anos de idade deve utilizar-se claritromicina suspensão pediátrica (granulado para suspensão oral).

A posologia diária recomendada para o Klacid Pediátrico, em crianças dos 6 meses aos 12 anos, é 7,5 mg/kg de peso corporal, 2x/dia. Nos casos de infecções mais graves, esta posologia pode ser aumentada até um máximo de 500 mg, duas vezes por dia para infecções não micobacterianas. A duração média do tratamento é de 5 - 10 dias dependendo do patógeno envolvido e da gravidade da situação clínica.

Nos doentes com insuficiência renal, com níveis de depuração de creatinina inferiores a 30 ml/min., a dose de claritromicina deve ser reduzida para metade, isto é, até 250 mg, uma vez por dia ou 250 mg duas vezes por dia nas infecções 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 de dose em indivíduos com disfunção hepática moderada ou grave mas com função renal normal.

Preparação da suspensão

Adicionar água até ao traço indicado no rótulo. Agitar vigorosamente até homogeneizar. Completar com água até ao traço para obter 100 ml de suspensão. Manter o frasco bem rolhado e agitar antes de usar. Depois de reconstituída, a suspensão não necessita refrigeração e tem a validade de 2 semanas.

A suspensão preparada pode ser tomada com ou sem alimentos ou com leite.

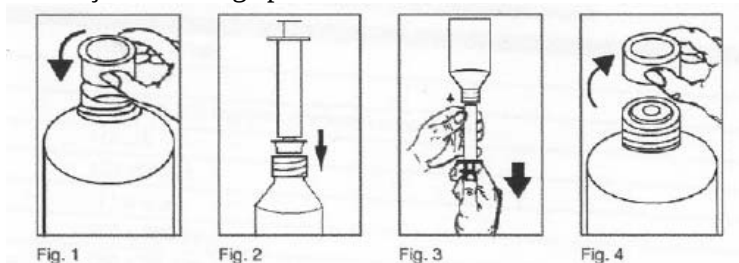
Administração da suspensão

Alternativamente, podem estar disponíveis para administração da suspensão uma seringa para uso oral ou uma colher-medida. Consultar a tabela posológica respetiva.

Seringa para uso oral de 10 ml	
TABELA POSOLÓGICA para crianças (com base no peso corporal)	
Peso da criança (kg)	Mg (2 x dia)
4	30
8	60
12	90
16	120
20	150
24	180
28	210
32	240

36	270
40	300
44	330
48	360

Utilização da seringa para uso oral:



Remova a tampa do frasco (Fig. 1). Coloque o adaptador no frasco. Certifique-se que retirou todo o ar da seringa. Insira a seringa no orifício do adaptador, pressionando até encaixar. Ouvirá um som que confirma o encaixe (Fig. 2). Com o frasco invertido, extraia a dose pretendida, de acordo com a posologia recomendada (Fig. 3). Vire o frasco. Mantendo o êmbolo na mesma posição, retire a seringa do adaptador. Administre a suspensão. Mantenha o adaptador no frasco, coloque a tampa, rolando bem o frasco (Fig. 4). Após a administração lave a seringa.

Colher-medida de 5 ml	
TABELA POSOLÓGICA para crianças (com base no peso corporal)	
Peso corporal (kg)*	Dose administrada, 2xdia
8-11	--
12-19	0,5
20-29	0,75
30-40	1
* Nas crianças com peso <8 kg a posologia deve ser determinada em função do peso (aproximadamente 7,5 mg/kg 2xdia)	

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, pimozida 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 for tes do CYP3A4) não deve ser administrada concomitantemente com colquicina (ver secção 4.4 e 4.5).

A claritromicina não deve ser administrada em doentes com hipocaliémia (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

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

Devido ao risco de prolongamento QT, a claritromicina deve ser usada com precaução em doentes com doença arterial coronária, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm), ou quando coadministrada com outros medicamentos associados a prolongamento QT (ver secção 4.5). A claritromicina não deve ser usada em doentes com prolongamento QT adquirido, congénito 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 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 infecções 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.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda grave, como anafilaxia, reações adversas cutâneas graves (por ex. pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica e 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 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 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.

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.

Excipientes

Este medicamento contém óleo de rícino. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia. Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Quando se prescreve a doentes diabéticos, a quantidade de sacarose deve ser tida em consideração.

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

Relatos 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 (p.e. 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 produto 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)- hidroxí-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 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 bi-direcionais).

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 monitorizadas rigorosamente 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, tacrolímus, 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 hipoglicémia 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 hipoglicémia devido à possível inibição do enzima CYP3A pela claritromicina. Recomenda-se monitorização cuidadosa da glucose.

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 estacionário 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 oral. 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 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

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 (ver secção 4.4). 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 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 Klacid Pediátrico 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 Bi-direcionais

Atazanavir

Quer a claritromicina quer atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, existindo evidência de uma interação medicamentosa bi-direcional. 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 pelo 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 bi-direcional. 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 bi-direcional.

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 estacionário 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 efetuados em ratinhos, ratos, coelhos e macacos, a

possibilidade de efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal não pode ser excluída. 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.

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 estimado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e			Celulite ¹ , candidíase,	Colite

infestações			gastroenterite2, infecção3, infecção vaginal	pseudomembranosa, erisipela
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, neutropenia4, trombocitemia3, eosinofilia4	Agranulocitose, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário5			Reação anafilactoide1, hipersensibilidade	Reação anafilática, angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia, diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Ansiedade, nervosismo3, gritos estridentes3	Problemas psicóticos, confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, pesadelos, mania
Doenças do sistema nervoso		Disgeusia, cefaleias, alteração no paladar	Desmaio1, disquinesia1, tonturas, sonolência6, tremor	Convulsões, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens, perda de audição, zumbidos	Surdez
Cardiopatias			Paragem cardíaca1, fibrilhação auricular1, eletrocardiograma – prolongamento do intervalo QT7, extrasístoles1, palpitações	Torsades de pointes7, taquicardia ventricular7
Vasculopatias		Vasodilatação1		Hemorragia9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma1, epistaxis2, embolia pulmonar1	
Doenças gastrointestinais		Diarreia9, vômitos, dispepsia, náusea, dor abdominal	Esofagite1, doença de refluxo gastroesofágico2, gastrite, proctalgia2, estomatite, glossite, distensão abdominal4,	Pancreatite aguda, alteração na cor da língua, alteração na cor dos dentes

			obstipação, xerostomia, eructação, flatulência,	
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, hiperhidros e	Dermatite bulhosa ¹ , prurido, urticaria, erupção maculopapular ³	Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Síndrome Stevens-Johnson ⁵ , necrólise epidérmica tóxica ⁵ , erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), acne
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Espasmos musculares ³ , rigidez musculoesquelética ¹ , mialgia ²	Rabdomiólise ^{2,11} , 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 bilhão 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 (ER)
- 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 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, 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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

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 lactônico da eritromicina. Quimicamente, a claritromicina é a 6-O-metil eritromicina A.

A claritromicina exerce a sua ação antibacteriana pela ligação às subunidades ribossômicas 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-positivos e Gram-negativos. As concentrações inibitórias mínimas da claritromicina são geralmente mais potentes que as da eritromicina.

Os dados in vitro também indicam que a claritromicina possui excelente atividade contra a *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. 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 seção 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, possui uma importante atividade antibacteriana. 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 infeção 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 microgramas/ml	2 microgramas/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 microgramas/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 infecções 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 infecções, 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

Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus do grupo F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Categoria 2: microrganismos para os quais a resistência adquirida pode ser problemática#		
Staphylococcus aureus (resistentes ou suscetíveis* à meticilina) + Staphylococcus coagulase negativo + Streptococcus pneumoniae *+ Streptococcus pyogenes * Streptococcus do grupo B, C, G Streptococcus spp.		
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 H. influenzae 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(ões) da UE		
# ≥ 10% resistência em pelo menos um país da União Europeia		

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A claritromicina é rapidamente absorvida. A biodisponibilidade geral da formulação pediátrica revelou ser equivalente ou ligeiramente superior à dos comprimidos. Não existem indícios de acumulação e o metabolismo não se altera após a administração de doses múltiplas. A presença de alimentos no trato digestivo não afeta a biodisponibilidade global do fármaco, pelo que a claritromicina pode ser administrada independentemente das horas das refeições.

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 fígado nos quais a relação tecido/plasma foi de 10 a 20. Em concentrações clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi de cerca de 70%. A semivida de eliminação foi de cerca de 2,2 h para a claritromicina e 4,3 h para o metabolito.

Metaboliza-se fundamentalmente no fígado. Após a administração de uma dose única de 250 mg, aproximadamente 38% da dose é excretada pela via urinária e 40% pelas fezes.

A biodisponibilidade e a farmacocinética de Klacid Pediátrico suspensão foram estudadas em indivíduos adultos e em crianças. Um estudo de dose única realizado em indivíduos adultos revelou que a formulação pediátrica apresenta uma biodisponibilidade geral equivalente ou ligeiramente superior à dos comprimidos doseados a 250 mg. Tal como com os comprimidos, a administração da formulação pediátrica com alimentos conduz a um ligeiro atraso no início da absorção, no entanto não afeta a biodisponibilidade geral da claritromicina. Os valores comparativos de C_{max}, AUC e semivida da formulação pediátrica de claritromicina (fase pós-prandial) foram de 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg.hr/ml e 3,7 horas respetivamente, e para os comprimidos de 250 mg (fase de jejum) foram de 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg.hr/ml e 3,3 horas respetivamente.

Num estudo de dose múltipla no qual foi administrado 250 mg de suspensão pediátrica de claritromicina a indivíduos adultos cada 12 horas, os níveis sanguíneos de equilíbrio foram atingidos quase na altura da administração da quinta dose. Os parâmetros farmacocinéticos após a quinta dose de suspensão pediátrica de claritromicina foram: C_{max} 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg.hr/ml, T_{max} 2,8 horas e semivida 3,2 horas para a claritromicina., e 0,67, 5,33, 2,9 e 4,9 respetivamente para 14-OH-claritromicina.

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.

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

Carbopol 974p,
Povidona,
Ftalato de hipromelose,
Óleo de rícino,
Sílica coloidal anidra,
Goma xantana,
Sorbato de potássio,
Ácido cítrico anidro,
Dióxido de titânio (E171),
Maltodextrina,
Sacarose e
Aroma.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 2 anos.

Após reconstituição: 2 semanas (não necessita refrigeração)

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE, de cor branca. Seringa para uso oral de polipropileno e adaptador ou colher-medida de poliestireno.

O recipiente contém granulado para suspensão oral para um volume total de 100 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BGP Products, Unipessoal Lda.
Av. D. João II, Edifício Atlantis, N.º 44C - 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2525384 - 100 ml, granulado para suspensão oral, 50 mg/ ml, frasco de HDPE

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

Data da primeira autorização: 07 de junho de 1997
Data da última renovação: 11 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO