

lide antibiótica. Um procedimento recomendado utiliza discos impregnados com 15 mcg de claritromicina para testar a sensibilidade (teste de difusão de Kirby-Bayer); as interpretações correlacionam o diâmetro das zonas do disco de teste com os valores das CIMs para a claritromicina. As CIMs são determinadas pelo método de diluição em caldo ou água. Com este procedimento, um relatório do laboratório de "sensível" indica que o organismo infectante provavelmente responderá ao tratamento. Um relatório de "resistente" indica que o organismo infectante provavelmente não responderá ao tratamento. Um relatório de "sensibilidade intermediária" sugere que o efeito terapêutico da substância pode ser duvidoso ou que o organismo poderia ser sensível se fossem utilizadas doses maiores. (Este último também é referido como moderadamente sensível).

• Farmacocinética:

Estudos *in vitro* mostraram que a claritromicina se liga às proteínas em plasma humano, em média 70% na concentração de 0,45 mcg/mL. Estudos de distribuição tecidual demonstraram que os níveis de claritromicina em todos os tecidos, exceto no sistema nervoso central, foram muitas vezes maiores do que os níveis séricos da substância. As médias concentrações totais de claritromicina foram usualmente encontradas no fígado e no pulmão, onde a relação tecido/plasma (TP) alcança valores iguais a 10-20. A claritromicina administrada em doses de 250 mg a cada 12 horas tem uma meia-vida de 3-4 horas, e seu metabólito 14-OH de 5-6 horas. Quando a administração é em doses de 500 mg a cada 12 horas, a meia-vida da claritromicina é de 4,5-4,8 horas e a do seu metabólito 14-OH é de 6,9-8,7 horas. A concentração de 14-hidroxiclaritromicina não aumenta proporcionalmente com a dose de claritromicina, e aparentemente a meia-vida das duas substâncias tendem a ser mais longas com doses maiores. Esse comportamento farmacocinético não linear da claritromicina, associado com todo decréscimo na formação dos produtos 14-hidroxiclados e N-dimetilados com doses maiores, indicam que o metabolismo da claritromicina aproxima-se da saturação com altas doses. A claritromicina é metabolizada principalmente pelo fígado. Aproximadamente 20% da dose de 250 mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina de forma não modificada. Após uma dose de 500 mg, a cada 12 horas, a excreção da droga não modificada é de aproximadamente 30%. A depuração renal da claritromicina é entretanto, relativamente independente do tamanho da dose e aproxima-se do índice de filtração glomerular normal. O principal metabólito encontrado na urina é a 14-hidroxiclaritromicina, com níveis de pico de 0,5 mcg/mL e 1,2 mcg/mL após doses orais de 250 mg e 1200 mg, respectivamente. Em humanos recebendo doses orais únicas de 250 mg ou 1200 mg de claritromicina, a excreção urinária atingiu 37,9% da menor dose e 46% da dose mais elevada. A eliminação fecal contribuiu com 40,2% e 29,1% (esta incluiu um indivíduo com apenas uma amostra de fezes contendo 14,1%) dessas respectivas doses. Em um estudo clínico de dose única em voluntários, a claritromicina foi administrada intravenosamente nas doses de 75 mg, 125 mg, 250 mg e 500 mg, em volumes de 100 mL infundidos durante 30 minutos, e 250 mg, 750 mg ou 1000 mg, em volumes de 250 mL infundidos durante 60 minutos. Os picos de concentração média (C_{máx}) da substância-mãe variaram de 5,16 mcg/mL após 500 mg, a 9,40 mcg/mL após 1000 mg (60 minutos de infusão). O pico da concentração média (C_{máx}) do metabólito 14-hidroxiclaritromicina variou de 0,66 mcg/mL após a dose de 500 mg até 1,06 mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos). A meia-vida sérica média, na fase terminal, da substância-mãe foi dose-dependente, variando de 3,9 horas após 500 mg (60 minutos de infusão) até 4,8 horas após 1000 mg (60 minutos de infusão). A meia-vida plasmática média estimada para o metabólito 14-hidroxiclado apresentou alguns aumentos dependentes da dose com as doses mais elevadas e variou de 7,3 horas após a dose de 500 mg até 9,3 horas após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos). A média da área sob a curva concentração versus tempo (AUC) apresentou um aumento não linear dependente da dose para a substância-mãe de 22,29 h.mcg/mL após a dose de 500 mg, para 53,26 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg. A média da área sob a curva concentração versus tempo (AUC) para o metabólito 14-hidroxiclado variou de 8,16 h.mcg/mL após a dose de 500 mg para 14,76 h.mcg/mL após a dose de 1000 mg (infusão em 60 minutos). Em um estudo clínico de doses múltiplas no período de 7 dias, pacientes receberam infusões de 125 mg e 250 mg de claritromicina por via intravenosa, em volumes de 100 mL durante 30 minutos, ou 500 mg e 750 mg, em volumes de 250 mL durante 60 minutos; as doses foram administradas com intervalos de 12 horas. Nesse estudo, os picos médios de concentração de claritromicina (C_{máx}) em estado de equilíbrio (steady-state) aumentaram de 5,5 mcg/mL com doses de 500 mg para 8,6 mcg/mL com doses de 750 mg. A meia-vida aparente terminal foi de 5,3 horas após a infusão da dose de 500 mg durante 60 minutos e 4,8 horas após a infusão da dose de 750 mg durante 60 minutos. A C_{máx} no estado de equilíbrio observada para o metabólito 14-hidroxi aumentou de 1,02 mcg/mL com a dose de 500 mg para 1,37 mcg/mL com a dose de 750 mg. As meia-vidas da fase terminal para este metabólito foram de 7,9 horas e 5,4 horas para os grupos das doses de 500 mg e 750 mg, respectivamente. Não se evidenciou nenhuma tendência relacionada com a dose. As concentrações de equilíbrio da claritromicina e da 14-hidroxiclaritromicina observadas após administração das doses usuais de claritromicina a pacientes adultos infectados pelo HIV foram semelhantes àquelas observadas em indivíduos normais. Entretanto, com as doses mais elevadas que podem ser requeridas para tratar infecções por micobactérias, as concentrações de claritromicina foram muito superiores àquelas observadas com as doses usuais. As meia-vidas de eliminação pareceram ser aumentadas nestas doses elevadas, quando comparadas com aquelas observadas com as doses usuais em indivíduos normais. As concentrações maiores de claritromicina e as vidas médias de eliminação da substância observadas com essas doses são consistentes com a conhecida não linearidade da farmacocinética da claritromicina.

• Toxicologia

Toxicidade aguda: Claritromicina foi administrada por via intravenosa em camundongos, em dois estudos separados, e a DL₅₀ encontrada foi de 184 mg/kg e 227 mg/kg. Estes valores são várias vezes maiores que a DL₅₀ encontrada em ratos (64 mg base/kg) e são menores que os obtidos após administração em camundongos por outras vias. Os sinais de toxicidade em ambas espécies foram: diminuição da atividade, ataxia, reflexo, tremores, dispnéia e convulsões. A autopsia e os exames histopatológicos realizados nos camundongos sobreviventes do estudo cuja DL₅₀ encontrada foi de 184 mg/kg não mostraram alterações associadas à administração intravenosa da claritromicina. Entretanto, no outro estudo com camundongos e no estudo com ratos foram encontrados nos animais que tiveram morte aguda, alterações sugestivas de edema pulmonar juntamente com pequenas áreas de descoloração vermelha-escura difusa dos lóbulos do pulmão. Embora similares, os efeitos produzidos foram mais tóxicos em ratos do que em camundongos. O modo exato de toxicidade não foi determinado. Embora os sinais de toxicidade aguda tenham sugerido efeitos sobre o sistema nervoso central, as necropsias revelaram alterações pulmonares em alguns camundongos e ratos. A toxicidade intravenosa aguda (DL₅₀ em mg/kg) em camundongos, dos metabólitos M1 (desmetil), M4 (descloridado) e M5 (isoxidrol) foi de 200, 256 e 337 mg/kg, respectivamente e incluíram inibição do movimento, stress respiratório e convulsões clônicas. Adicionalmente, a toxicidade intravenosa aguda em camundongos foi comparável em qualidade e intensidade. A solução intravenosa de claritromicina foi avaliada para irritação na pele periférica da orelha de coelhos. Esse estudo demonstrou que administração de dose única em altas concentrações (7,5 mg a 30 mg/mL) apresentou irritação discreta.

Toxicidade subaguda: os estudos tiveram a duração de um mês, empregando-se doses de 15, 50 e 160 mg/kg/dia em ratos e 5, 15 e 40 mg/kg/dia em macacos. As doses mais elevadas testadas na determinação da dose em ratos (entre 20 e 640 mg/kg/dia) e em macacos (entre 5 e 80 mg/kg/dia), se mostraram tóxicas para o fígado, sistema biliar e rins, o que foi coerente com os encontrados em órgãos alvo em estudos com administração oral de claritromicina. A ocorrência de irritação venosa grave nos estudos com duração de um mês, com as doses de 160 mg/kg/dia e 40 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente, impediram o estudo de doses elevadas para demonstrar a toxicidade nos órgãos alvo. A dose se em efeitos em ratos e macacos determinada durante os estudos subagudos de um mês foram 50 e 15 mg/kg/dia, respectivamente, devido a irritação venosa com as doses mais elevadas.

Embriotoxicidade: Estudos em ratos mostraram que, apesar da significativa toxicidade materna, manifestada por irritação venosa e diminuição do consumo de alimentos e do ganho de peso, não foi evidenciada embriotoxicidade, embrioletriação ou teratogenicidade em nenhuma das seguintes doses testadas: 15, 50 e 160 mg/kg/dia de claritromicina por via intravenosa. Em coelhos, as doses sem efeito para toxicidade materna e fetal foram de 10 e 30 mg/kg/dia, respectivamente. Em macacos, doses de aproximadamente 2,5 a 5 vezes a dose usual predefinida para uso em humanos (500 mg 2 vezes ao dia) não produziu nenhum efeito lesivo nos conceitos; doses 10 vezes maiores do que a dose terapêutica para humanos produziram perda embrionária devido a toxicidade materna da substância em doses muito elevadas.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

O USO DESTA MEDICAÇÃO É CONTRA-INDICADO EM CASO DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A CLARITROMICINA, A ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS E/OU DEMAIS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO.

AS REAÇÕES ALÉRGICAS E DE HIPERSENSIBILIDADE DEVEM SER TRATADAS PRONTAMENTE POR MEDIDAS DE SUORTE. A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE CLARITROMICINA COM AZEMELIVO, CISAPRIDA, PIMOZIDA E TERFENADINA ESTÁ CONTRA-INDICADA (VIDE ITEM "ADVERTÊNCIAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO APÓS RECONSTITUIÇÃO

Preparo da infusão: Preparar a solução inicial de claritromicina adicionando 10 mL de água para injeção ao frasco-ampola com o pó lífilo. **Usar sempre água para injeção, pois outros diluentes podem causar precipitação durante a reconstituição. Não usar diluentes contendo conservantes ou sais inorgânicos.** Quando o produto é reconstituído como indicado, a solução resultante contém conservante antimicrobiano efetivo e cada mL contém 50 mg de claritromicina (sob a forma de lactobionato). O produto reconstituído (500 mg em 10 mL de água para injeção) deverá ser adicionado a um mínimo de 250 mL de uma das seguintes soluções, antes da administração:

- Solução de glicose 5% em Ringer lactato - Glicose 5%
- Ringer lactato
- Glicose 5% em cloreto de sódio 0,3%
- Glicose 5% em cloreto de sódio 0,45%
- Cloreto de sódio 0,9%

Nenhum medicamento ou agente químico deve ser adicionado à mistura de lactobionato de claritromicina injetável, a menos que seus efeitos na estabilidade física e/ou química da solução tenham sido anteriormente estabelecidos.

Cuidados de Conservação após reconstituição (água para injeção): Após reconstituição, a solução se mantém estável por 24 horas sob refrigeração (entre 2°C e 6°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído e diluído deve ser utilizado imediatamente.

POSOLOGIA

A dose recomendada é 1 g ao dia, dividido em duas doses iguais, infundidas gota a gota através de solução intravenosa, durante pelo menos 60 minutos, após prévia diluição com água para injeção. **Claritromicina não deve ser administrada em bolus ou por via intramuscular.** Em pacientes com função renal comprometida, com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min, a dose deve ser reduzida à metade da dose normal recomendada. A terapia intravenosa deve ser limitada a 2-5 dias para doentes graves e deve ser transferida para terapia oral quando a recuperação clínica for observada.

ADVERTÊNCIAS

A CLARITROMICINA É EXCRETADA PRINCIPALMENTE PELO FÍGADO, DEVENDO SER ADMINISTRADA COM CAUTELA A PACIENTES COM FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA. DEVE SER TAMBÉM ADMINISTRADA COM PRECAUÇÃO A PACIENTES COM COMPROMETIMENTO MODERADO A GRAVE DA FUNÇÃO RENAL. DEVE-SE CONSIDERAR A POSSÍVEL DEVIDE DE RESISTÊNCIA BACTERIANA CRUZADA ENTRE A CLARITROMICINA E OS OUTROS MACROLÍDEOS, COMO A LINCOMICINA E A QUINOLONAS. COLITE PSEUDOMEMBRANOSA FOI DESCRITA PARA QUASE TODOS OS AGENTES ANTI-BACTERIAIS, INCLUINDO MACROLÍDEOS, SENDO SUA GRAVIDADE VARIAR DE LEVE A RISCO DE VIDA.

MUTAGENICIDADE: FORAM REALIZADOS ESTUDOS PARA AVALIAR O POTENCIAL MUTAGÊNICO DE CLARITROMICINA. ATRAVÉS DE SISTEMAS DE TESTES COM MICROSSOMAS HEPÁTICOS DE RATOS ATIVADOS E NÃO ATIVADOS (AMES TEST), RESULTADOS DESSES ESTUDOS NÃO EVIDENCIARAM POTENCIAL MUTAGÊNICO PARA CONCENTRAÇÕES IGUAIS OU MENORES A 25 MCG DE CLARITROMICINA, POR PLACAS DE PETRI. NUNCA CONCENTRAÇÃO DE 50 MCG. A DROGA FOI TÓXICA PARA TODAS AS CEPAS TESTADAS.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

USO NA GRAVIDEZ: A SEGURANÇA DO USO DA CLARITROMICINA DURANTE A GRAVIDEZ AINDA NÃO FOI ESTABELECIDO. OS BENEFÍCIOS E OS RISCOS DA UTILIZAÇÃO DE CLARITROMICINA NA MULHER GRÁVIDA DEVEM SER PONDERADOS PELO MÉDICO PRESCRITOR, PRINCIPALMENTE DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS MESES DA GRAVIDEZ.

USO NA AMAMENTAÇÃO: A SEGURANÇA DO USO DA CLARITROMICINA DURANTE O ALEITAMENTO MATERNO AINDA NÃO ESTÁ ESTABELECIDO. A CLARITROMICINA É EXCRETADA PELO LEITE MATERNO.

USO EM CRIANÇAS E LACTENTES: NÃO SE RECOMENDA O USO DE CLARITROMICINA EM CRIANÇAS COM IDADE INFERIOR A 12 ANOS. A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA CLARITROMICINA EM CRIANÇAS COM IDADE INFERIOR A 6 MESES NÃO FORAM DETERMINADAS.

USO EM IDOSOS: NÃO HÁ RESTRIÇÕES PARA USO DE CLARITROMICINA EM IDOSOS, DESDE QUE TENHAM FUNÇÃO RENAL NORMAL. EM IDOSOS COM PREJUÍZO DA FUNÇÃO RENAL, A DOSE DEVE SER REDUZIDA À METADE (VIDE ITEM "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

OS DADOS DISPONÍVEIS ATÉ O PRESENTE INDICAM QUE A CLARITROMICINA É METABOLIZADA NO FÍGADO PRINCIPALMENTE PELA ISOENZIMA DO SISTEMA CITOQUOMO P450 3A (CYP3A). ESTE É UM MECANISMO IMPORTANTE QUE DETERMINA MÚLTIPAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. O METABOLISMO DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS POR ESTE SISTEMA PODE SER INIBIDO PELA ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM CLARITROMICINA E PODE SER ASSOCIADO COM ELEVADOS NÍVEIS DE SUBSTÂNCIAS EM SUAS VIAS DE ELIMINAÇÃO. AS SEGUINTES SUBSTÂNCIAS SÃO SUBSTANTEMENTE OU SUBSTANTEMENTE METABOLIZADAS PELA MESMA ISOENZIMA CYP3A: ANTICOAGULANTES ORAIS (EX: VARFARINA), ALCOÓLICOS DO ERGOT, ALPACATANO, AZEMELIVO, CARBAZEPINA, CLORAZEPINA, CISAPRIDA, METIPREDNISONOLINA, OMEPRAZOL, PIMOZIDA, QUINOLINA, SULDEXILAF, SINVASTATINA, TERFENADINA, TERAZOLINA, VILBASTRINA, TRAZOLAM, TACROLIMUS, LOVASATINA, DISPIRIRAMIDA, MIDAZOLAM, CICLOSPORINA E FIBRATINAS. SUBSTÂNCIAS QUE INTERFEREM POR MECANISMOS SEMELHANTES ATRAVÉS DE OUTRAS ISOENZIMAS DENTRO DO SISTEMA CITOQUOMO P450, INCLUEM A FENITOÍNA, TEOFILINA E VALPROATO. RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS REVELARAM QUE EXISTE UM AUMENTO DISCRETO, MAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO (P<0,05), NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE TEOFILOLINA E DE CARBAMAZEPINA, QUANDO ALGUM DAS SEUS MEDICAMENTOS FORAM ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE COM A CLARITROMICINA. RADIOMÉTRICO CONCOMITANTE COM A CO-ADMINISTRAÇÃO DE CLARITROMICINA E INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE (POR EXEMPLO, LOVASTATINA E SINVASTATINA), TEM SIDO RARAMENTE REPORTADA, FORAM RELATADOS AUMENTOS DOS NÍVEIS DE CISAPRIDA EM PACIENTES TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM CLARITROMICINA. ISTO PODE RESULTAR EM PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT E ARRITMIAS CARDÍACAS INCLUINDO TAQUICARDIA VENTRICULAR, FIBRILAÇÃO VENTRICULAR E TORÇÕES DE POINTES. EFEITOS SEMELHANTES