



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ  
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Θ.ΜΑΡΓΑΡΗ  
Τηλέφωνο: 213-2040000

**ΑΘΗΝΑ, 01-09-2011**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 59379**

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/VIAL**.

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση".
- β) Την υπ' αριθμ.:43391/23-06-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ.1052/Τεύχος Δεύτερο/12- 7- 2010)"Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ".
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Τμήμα Α', αρ.Φ-357/05-11-2010.

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/VIAL**, ορίζεται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CLARITHROMYCIN 50 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

##### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500 mg/vial.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη I.V. ενδείκνυται στη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς, όπως:

- λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης:
  - της βρογχίτιδας και
  - της πνευμονίας από την κοινότητα. Για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανόμενης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. Στον ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκρίζωση των στρεπτόκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας)
- Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία της κλαριθρομυκίνης I.V. είναι 1 g την ημέρα διηρημένο σε 2 ίσες δόσεις, με έγχυση μετά από πρόσθετη αραιώση με κατάλληλο ενδοφλέβιο διάλυμα, σε διάστημα 60 λεπτών. Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται εφάπαξ ή με ενδομυϊκή ένεση.

#### **Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.

Για ενήλικες με γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ. *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. Fortuitum*, *M. kansasii*) συνιστάται η από του στόματος χορήγηση κλαριθρομυκίνης επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg/tab και η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ημερησίως σε δύο ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος στα παιδιά είναι 15-30 mg/kg βάρους κλαριθρομυκίνη κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250 mg/5ml την ημέρα σε δύο δόσεις.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά.

Η ενδοφλέβια θεραπεία μπορεί να περιορίζεται σε 2-5 ημέρες σε βαρέως πάσχοντα ασθενή και πρέπει να αντικαθίσταται με θεραπεία από το στόμα όταν αυτό είναι δυνατόν κατά την κρίση του γιατρού.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται στο 1/2 της κανονικής συνιστώμενης δόσης.

#### 4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντιδράσεις αλλεργικές ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεσα υποστηρικτικά μέτρα.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *Προειδοποιήσεις*

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό μη ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα.

Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile* (CDAD). Είναι απαραίτητο λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.

##### *Προφυλάξεις*

Έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της myasthenia gravis σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπώς προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριου ή σοβαρού βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση διαστήματος QT).

#### **Κολχικίνη**

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης όταν συγχωρηγείται κλαριθρομυκίνη, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διασταυρούμενης ανοχής μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### **Αντιαρρυθμικά**

Έχουν αναφερθεί, (μετά την κυκλοφορία), περιστατικά Torsades de Pointes κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δυσσπυραμίδης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχωρήγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

##### ***Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A***

Η συγχωρήγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφότερες τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχωρηγούμενου φαρμάκου.

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένη όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και /ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισόενζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, ασεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δυσσπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, λοβαστατίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, σιμβαστατίνη, tacrolimus, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους

μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινυτοΐνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

#### **Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη**

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ( $p \leq 0,05$ ) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγησή τους με την κλαριθρομυκίνη.

#### **Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδοουκτάσης**

Όπως με όλα τα μακρολίδια, έχει αναφερθεί ότι η κλαριθρομυκίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA ρεδοουκτάσης (π.χ. λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη). Σπάνιες αναφορές ραβδομύλωσης έχουν γίνει για ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά.

#### **Ομεπραζόλη**

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) σε υγιή άτομα. Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , και  $t_{1/2}$  αυξήθηκαν κατά 30%, 89% και 34% αντίστοιχα) με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η μέση τιμή 24ώρου για το γαστρικό pH ήταν 5,2 όταν η ομεπραζόλη χορηγήθηκε μόνη της και 5,7 όταν η ομεπραζόλη συγχορηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

#### **Από στόματος αντιπηκτικά**

Αυθόρμητες αναφορές κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και από στόματος αντιπηκτικών μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα των από στόματος αντιπηκτικών. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

#### **Sildenafil, tadalafil, and vardenafil**

Έκαστος εκ των ανωτέρω αναστολέων φωσφοδιεστεράσης μεταβολίζεται τουλάχιστον μερικώς από το CYP3A και το CYP2D6 και μπορεί να αναστέλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με sildenafil, tadalafil ή vardenafil είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Πρέπει να γίνεται μείωση της δόσολογίας των sildenafil, tadalafil και vardenafil όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

#### **Tolterodine**

Η κύρια οδός μεταβολισμού του tolterodine είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του CYP2D6, η ταυτοποιημένη οδός του μεταβολισμού είναι μέσω του CYP3A. Στο υποσύνολο του πληθυσμού αυτού, η αναστολή του CYP3A έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του tolterodine στον ορό. Μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της tolterodine επί παρουσίας των αναστολέων CYP3A όπως η κλαριθρομυκίνη στον πληθυσμό που μεταβολίζει πτωχά το CYP2D6.

#### **Triazolobenzodiazepines (e.g., alprazolam, midazolam, triazolam)**

Όταν η μιδαζολάμη συγχορηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν

συγχωρηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης.

Οι ίδιες προφυλάξεις πρέπει επίσης να εφαρμόζονται σε άλλες βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A, συμπεριλαμβανομένων της τριαζολάμης και της αλπραζολάμης. Για τις βενζοδιαζεπίνες που δεν εξαρτώνται από το CYP3A για την αποβολή τους (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

**Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις:**

#### **Σιζαπρίδη**

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP 3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes). Δια τούτο να μη συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Τερφεναδίνη**

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes (βλ. παράγραφο 4.3). Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στο διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικώς ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση astemizole σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

#### **Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη**

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχωρήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα χαρακτηριζόμενη από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη**

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας ή εναλλακτική θεραπεία.

#### **Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine:**

Ισχυροί επαγωγείς του συστήματος μεταβολισμού μέσω του P450 όπως τα efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, και rifapentine μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της

κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγών.

### **Fluconazole**

Ταυτόχρονη χορήγηση fluconazole 200 mg ημερησίως και κλαριθρομυκίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως σε 21 υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξήσεις της C<sub>min</sub> και της AUC στη μέση σταθερή κατάσταση της τάξης του 33% και 18% αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη σε σταθερή κατάσταση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά την ταυτόχρονη χορήγηση της fluconazole. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

### **Διγοξίνη**

Η διγοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διγοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και διγοξίνη έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες μετά τη κυκλοφορία. Κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημεία συμβατά με τοξικότητα από διγοξίνη, συμπεριλαμβανομένης δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και κλαριθρομυκίνη.

### **Κολχικίνη**

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα και για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Pgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

### **Ζιδοβουδίνη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και zidovudine σε ενήλικους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της zidovudine σε σταθερή κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της zidovudine όταν αυτές λαμβάνονται ταυτόχρονα από το στόμα, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα η αλληλεπίδραση αυτή να μην παρατηρείται στους ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη ενδοφλεβίως.

### **Ριτοναβίρη**

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ritonavir κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31 %, η C<sub>min</sub> κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ritonavir. Παρατηρήθηκε μια πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-R -OH κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού δείκτη της

κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας προτείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ritonavir.

### **Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις**

#### **Atazanavir**

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το atazanavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως με atazanavir (400 mg μία φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μία αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μια μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-κλαριθρομυκίνη, με μία αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000 mg ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

#### **Itraconazole**

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μία αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

#### **Saquinavir**

Αμφότερα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το saquinavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και C<sub>max</sub> του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ritonavir. Όταν το saquinavir συγχωρηγείται με ritonavir, θα πρέπει να



λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες για τη φυσική συμβατότητα της κλαριθρομυκίνης με άλλα ενδοφλέβια διαλύματα.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια ενδοφλέβιας χορήγησης της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Δια τούτο η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο, ιδιαίτερα κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομυκίνης από στόματος που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα, δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη I.V. σε κλινικές μελέτες όπως επίσης περιστατικά που παρατηρήθηκαν με τις από στόματος μορφές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (συχνές  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Πίνακας 1**

#### **Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες**

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία αλλοίωση γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	διάρροια ναυτία κοιλιακό άλγος δυσπεψία έμετος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*	Συχνές	φλεγμονή της θέσης ένεσης ευαισθησία φλεβίτιδα άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	ηπατικά ένζυμα αυξημένα
*Μόνο για την κλαριθρομυκίνη IV		

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Η κλαριθρομυκίνη κυκλοφορεί σε πολλές διαφορετικές μορφές / περιεκτικότητες. Ο Πίνακας 2 αποτελεί μία σύνοψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των μορφών / περιεκτικότητων της κλαριθρομυκίνης συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης IV. Λόγω του ότι οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβόλου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε εφικτό να υπολογιστεί ορθά η συχνότητα τους ή να ορισθεί η σχέση αίτιου - αιτιατού στην έκθεση στο φάρμακο. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας ασθενών στη κλαριθρομυκίνη.

**Πίνακας 2**  
**Ανεπιθύμητες Ενέργειες - Εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαίσθηση Αποπροσανατολισμός Συγχυτική κατάσταση Αποπροσωποποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αϋπνία Περίεργα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Αγευσία Ανοσμία Δυσγευσία Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ίλιγγος Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές <sup>1</sup>	Torsades de Pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωσσίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <sup>2</sup>	<p>Ηπατική ανεπάρκεια                  Ηπατίτιδα                  Ηπατική χολόσταση                  Ίκτερος χολοστατικός                  Ίκτερος ηπατοκυτταρικός                  Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p>Σύνδρομο Stevens-Johnson                  Τοξική επιδερμική νεκρόλυση                  Κνίδωση                  Εξάνθημα</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p>Νεφρίτιδα διάμεση</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p>Κρεατινίνη αίματος αυξημένη                  Ηπατικά ένζυμα αυξημένα</p>
<p><sup>1</sup> Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de Pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη  <sup>2</sup> Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και / ή συγχωρηγούμενα φάρμακα</p>	

Όταν συγχωρηγείται με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για την τοξικότητα της κολχικίνης με την ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και της κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε κάποιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

#### **Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Σε ενήλικες, οι δυσμενείς αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία, και ξηροστομία.

Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αυτούς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακραίες ανώτερες και κατώτερες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτά τα κριτήρια, περίπου 2 - 3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο αυτές δοσολογικές ομάδες παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές ουρίας.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης I.V. πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων.

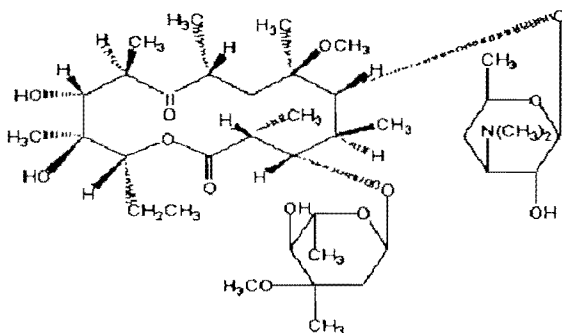
Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαίμια και υποζαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA09

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, προϊόν υποκατάστασης της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 6 με ομάδα CH<sub>3</sub>O στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-O-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,96 και η χημική δομή η ακόλουθη:



#### Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιβακτηριδιακή της δράση από τη σύνδεσή της με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων βακτηριδίων, αναστέλλοντας έτσι την πρωτεϊνική σύνθεσή τους.

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση *in vitro* εναντίον τόσο των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς όσο και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αεροβίων και αναεροβίων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα  $\log_2$  δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*. Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η Κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών. Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα μη ζυμούντα τη λακτόζη Gram αρνητικά δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.1 & 4.2:

#### **Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί**

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Listeria monocytogenes*

#### **Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί**

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Legionella pneumophila*

#### **Άλλοι Μικροοργανισμοί**

*Mycoplasma pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

*Chlamydia trachomatis*

#### **Μυκοβακτηρίδια**

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) που αποτελείται από:

- Mycobacterium avium

- Mycobacterium intracellulare

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii

Η παραγωγή β-λακταμάσης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και οξακιλλίνη είναι ανθεκτικά και στην κλαριθρομυκίνη.

### **Ελικοβακτηρίδιο**

Helicobacter pylori

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από τη θεραπεία, απομονώθηκε H.pylori και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από τη θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη και 98 ασθενείς είχαν ευαίσθητα στελέχη.

Τα ακόλουθα in vitro δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

### **Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί**

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Group C, F,G)

Viridans group streptococci

### **Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί**

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

### **Αναερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί**

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

### Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

*Bacteroides melaninogenicus*

### Σπιροχαίτες

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

### Καμπυλοβακτηρίδια

*Campylobacter jejuni*

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14 (R)-υδροξυ-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H. influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστηριότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργιστική δράση in vitro και in vivo στον *H. influenzae* αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα ζώων με λοίμωξη. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* and *H. influenzae*. Αυτή η δραστηριότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1.6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

### Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου της ζώνης αναστολής δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας (Kirby-Bauer diffusion test). Οι ερμηνείες συσχετίζουν τις διαμέτρους των ζωνών αναστολής του δίσκου ευαισθησίας με τις τιμές MIC της κλαριθρομυκίνης. Οι MIC προσδιορίζονται βάσει των μεθόδων διαλυτοποίησης με ζωμό κρέατος και άγαρ.

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός θεωρείται ανταποκρινόμενος στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να αποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίως ευαίσθητο" (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις. Ευαίσθητος είναι όταν η MIC είναι  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα έχει μελετηθεί διεξοδικά σε διάφορα είδη ζώων και σε ενήλικες και απεδείχθη ότι είναι μη γραμμική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη απορροφάται εύκολα και γρήγορα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως των 50%. Δεν διαπιστώθηκε συσσώρευση ή τροποποίηση του μεταβολισμού της σε κανένα είδος ζώων κατά τις πολλαπλές χορηγήσεις. Η λήψη τροφής λίγο πριν από τη χορήγηση, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλαριθρομυκίνης κατά 25%.

**In vitro:** Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml ερμηνεύεται πιθανώς ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Αλλά, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

**In vivo:** Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η στάθμη της κλαριθρομυκίνης σε όλους τους ιστούς εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν πολλαπλάσια της στάθμης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/Π) έφθασε 10 ως 20.

**Υγιείς εθελοντές:** Σε μια κλινική μελέτη σε εθελοντές η κλαριθρομυκίνη I.V. χορηγήθηκε σε δόσεις των 75, 125, 250 ή 500 mg σε διάλυμα 100 ml για 30 λεπτά και σε δόσεις 500, 750 ή 1000 mg σε διάλυμα 250 ml για 60 λεπτά. Η μέση ανώτερη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) της κλαριθρομυκίνης κυμάνθηκε από 5,16 μg/ml μετά από δόση 500 mg μέχρι 9,40 μg/ml μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Η μέση ανώτερη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) της 14-OH κλαριθρομυκίνης κυμάνθηκε από 0,66 μg/ml μετά από δόση 500 mg μέχρι 1,06 μg/ml μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών).

Η μέση τελική ημίσεια ζωή της μητρικής ουσίας στο πλάσμα, ήταν δόσοεξαρτώμενη και κυμάνθηκε από 3,8 ώρες μετά από δόση 500 mg μέχρι 4,5 ώρες μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του 14-OH μεταβολίτη στο πλάσμα έδειξε κάποια δόσοεξαρτώμενη αύξηση στις μεγαλύτερες δόσεις και κυμάνθηκε από 7,3 ώρες μετά από δόση 500 mg μέχρι 9,3 ώρες μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών). Η μέση AUC έδειξε μία μη γραμμική δόσοεξαρτώμενη αύξηση για τη μητρική ουσία της τάξεως των 22,29 h.μg/ml μετά από δόση 500 mg μέχρι 53,26 h.μg/ml μετά από δόση 1000 mg. Η μέση AUC για την 14-OH-κλαριθρομυκίνη κυμάνθηκε από 8,16 h.μg/ml μετά από δόση 500 mg μέχρι 14,76 h.μg/ml μετά από δόση 1000 mg (έγχυση 60 λεπτών).

Σε μία κλινική μελέτη 7 ημερών χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις κλαριθρομυκίνης I.V των 125 και 250 mg σε τελικό διάλυμα 100 ml για περίοδο 30 λεπτών και 500 και 750 mg σε τελικό διάλυμα 250 ml για περίοδο 60 λεπτών. Οι δόσεις χορηγήθηκαν κάθε 12 ώρες.

Σε αυτή τη μελέτη η μέση τιμή της συγκέντρωσης της κλαριθρομυκίνης (C<sub>max</sub>) σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκε από 5,5 μg/ml μετά από δόση 500 mg σε 8,6 μg/ml μετά από δόση



750 mg. Η μέση τελική ημίσεια ζωή ήταν 5,3 ώρες μετά από έγχυση δόσης 500 mg για περίοδο 60 λεπτών και 4,8 ώρες μετά από δόση 750 mg για 60 λεπτά.

Η παρατηρούμενη μέση τιμή C<sub>max</sub> σε σταθερή κατάσταση για τον 14-OH μεταβολίτη ήταν 1,02 μg/ml μετά από δόση 500 mg και 1,37 μg/ml μετά από δόση 750 mg. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής για το μεταβολίτη ήταν 7,9 και 5,4 ώρες για τις δόσεις των 500 και 750 mg αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκε τάση δόσοεξάρτησης.

Με 250 mg δύο φορές την ημέρα από στόματος, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 2-3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1 mcg/ml για την κλαριθρομυκίνη και 0,6 mcg/ml για τον 14-OH-μεταβολίτη. Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία και το μεταβολίτη είναι 3-4 ώρες και 5-6 ώρες, αντίστοιχως.

Με 500 mg δύο φορές την ημέρα από στόματος, η C<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν με την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C<sub>max</sub> κλαριθρομυκίνης και 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση είναι της τάξης των 2,7 με 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml, αντίστοιχως. Σ' αυτή τη δοσολογία η ημιπερίοδος ζωής της μητρικής ουσίας είναι 4,5 με 4,8 ώρες και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης είναι 6,9 με 8,7 ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι στάθμες της 14-OH-κλαριθρομυκίνης δεν αυξάνονται κατ' ανάλογο τρόπο με την αύξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης ενώ η φαινομενική ημιπερίοδος ζωής τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της, δείχνει αυξητική τάση σε μεγαλύτερες δοσολογίες. Αυτή η μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με τη γενική ελάττωση του σχηματισμού προϊόντων 14-υδροξυλίωσης και N-απομεθυλίωσης σε μεγαλύτερες δοσολογίες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της κλαριθρομυκίνης υπόκειται σε κορεσμό σ' αυτές τις υψηλές δοσολογίες.

Ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα ήταν το επιμερές 14 (R)-OH- κλαριθρομυκίνη με υψηλότερα επίπεδα της τάξεως των 0,5 μg/ml και 1,2 μg/ml μετά από του στόματος δόσεις 250 και 1200 mg αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση από στόματος εφάπαξ δόσεων 250 ή 1200 mg η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα αντιστοιχεί στο 37,9% της μικρότερης δόσης και στο 46,0% της μεγαλύτερης. Η αποβολή της κλαριθρομυκίνης από τα κόπρανα είναι 40,2 και 29,1% αντίστοιχως.

**Ασθενείς:** Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-OH-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από per os χορήγηση, η κλαριθρομυκίνη δεν επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (σε ασθενείς με φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν της τάξεως του 1 έως 2% των αντιστοιχών επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοιχών συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ μετά 250 mg ανά 12ωρο		
Ιστός	Ιστός (mcg/g)	Ορός (mcg/ml)

Αμυδαλή	1,6	0,8
Πνεύμονας	8,8	1,7

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτου σε σταθερή κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500 mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέραια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιζωή, η C<sub>max</sub> και η C<sub>min</sub> καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτου παρουσίασαν αύξηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση και η αποβολή του καλίου από τα ούρα παρουσίασαν μείωση. Η διαφορά στις παραμέτρους αυτές ήταν ανάλογη με το βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (βλ. παράγραφο 4.2).

**Ηλικιωμένα άτομα:** Έγινε επίσης μια μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500 mg από το στόμα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι νεαρών υγιών αρρένων ατόμων. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι στάθμες πλάσματος ήταν ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ότι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για την 14-OH-κλαριθρομυκίνη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου συσχετίστηκε με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Από τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης τροποποιείται μόνο σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και όχι με την ηλικία τους καθ' εαυτή.

**Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*:** Παρόλο που δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση της κλαριθρομυκίνης I.V. στις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής από τη χρήση δισκίων κλαριθρομυκίνης στις λοιμώξεις αυτές.

Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στον ορό του αίματος και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση, που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση συνήθους δοσολογίας κλαριθρομυκίνης σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις, ήσαν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στους υγιείς εθελοντές. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις συνήθεις δόσεις.

Σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV και σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι τιμές C<sub>max</sub> κυμάνθηκαν μεταξύ 2 και 4 mcg/ml, και 5 έως 10 mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000 mg την ημέρα που χορηγήθηκαν σε δύο δόσεις. Η ημιπερίοδος ζωής παρουσίασε αυξητική τάση στις μεγαλύτερες αυτές δόσεις σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται με τις συνήθεις δόσεις σε υγιή άτομα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος και η μεγαλύτερη ημιπερίοδος ζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με τη γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

**Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις:** Μία προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μερικοί από αυτούς ήταν HIV οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνόςίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5 ή 15 ή 30 mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις.

Παρατηρήθηκαν μερικές στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε με αντιρετροϊκούς παράγοντες. Εντούτοις, αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικά σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30 mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές.

Η κλαριθρομυκίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των διάχυτων λοιμώξεων από *M. avium complex* σε παιδιατρικούς ασθενείς με AIDS, ενώ σε μερικούς ασθενείς αποδείχθηκε συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε χρονικό διάστημα πάνω από 1 έτος.

**Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις:** Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με λοιμώξεις για τις οποίες απαιτείται από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία. Έχουν αξιολογηθεί πάνω από 1200 παιδιά, ηλικίας από 6 μηνών έως 12 ετών, με μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Σε αυτές τις μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) έδειξε συγκρίσιμη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα σε παράγοντες αναφοράς που περιελάμβαναν πενικιλίνη V, αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη αιθυλσουλφονικό, κεφακλόρη και κεφαδροξίλη.

**Σύγχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη:** Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500 mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές

της  $C_{max}$  και  $C_{min}$  ήταν της τάξεως των 3,8 μg/ml και 1,8 μg/ml αντίστοιχα. Επίσης οι μέσες τιμές της  $AUC_{0-8}$  της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9 μg x h/ml, του  $T_{max}$  και της ημιπεριόδου ζωής ήταν 2,1 h και 5,3 h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση της ημιπεριόδου ζωής και  $AUC_{0-24}$  της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση  $AUC_{0-24}$  της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και η μέση ημιπερίοδος ζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγησή της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγησή της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  και  $AUC_{0-8}$  της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν κατά 10%, 27% και 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που επετεύχθησαν κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στη γαστρική βλέννα 6 ώρες μετά από τη χορήγησή της ήταν κατά 25 φορές μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας κλαριθρομυκίνης-ομεπραζόλης σε σύγκριση με την ομάδα κλαριθρομυκίνης μόνης. Έξι ώρες μετά τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο γαστρικό ιστό υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και ομεπραζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

**Οξεία τοξικότητα:** Σε δύο διαφορετικές μελέτες σε ποντίκια η  $LD_{50}$  της κλαριθρομυκίνης I.V. ήταν της τάξεως των 184 mg/kg και 227 mg/kg. Αυτή ήταν μερικές φορές υψηλότερη από την  $LD_{50}$  σε αρουραίους (64 mg βάσης/kg). Οι τιμές αυτές ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές μετά από χορήγηση μέσω άλλων οδών σε ποντίκια. Συμπτώματα τοξικότητας και στα δύο πειραματόζωα ήσαν: μειωμένη δραστηριότητα, αταξία, ακούσιες κινήσεις, τρόμος, δύσπνοια και σπασμοί.

Η αυτοψία και οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις των επιζώντων ποντικών της μελέτης όπου διαπιστώθηκε μια  $LD_{50}$  των 184 mg/kg δεν έδειξε αλλαγές συσχετιζόμενες με τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης I.V. Όμως στις άλλες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους υπήρξαν εμφανή ευρήματα πνευμονικού οιδήματος με σημεία διάχυτου σκούρου κόκκινου αποχρωματισμού των πνευμονικών λοβών σε μερικά ζώα που πέθαναν άμεσα. Παρόλο που η χορήγηση του φαρμάκου είχε παρόμοια αποτελέσματα και στους ποντικούς και στους αρουραίους, ήταν περισσότερο τοξική στους αρουραίους. Ο ακριβής μηχανισμός τοξικότητας δεν μπόρεσε να προσδιορισθεί. Παρόλο που τα σημεία οξείας τοξικότητας έδειξαν αντίδραση από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα εμφανή ευρήματα της νεκροψίας έδειξαν αλλαγές στους πνεύμονες σε μερικούς ποντικούς και αρουραίους.

Η οξεία τοξικότητα ενδοφλέβιας χορήγησης μερικών μεταβολιτών εκτιμήθηκε στους ποντικούς και αναφέρεται στον κάτωθι πίνακα:

Ουσία	$LD_{50}$ (mg/kg)
Μητρική ουσία	184 και 227
Μεταβολίτης M <sub>1</sub> (desmethyl)	200

Μεταβολίτης M <sub>4</sub> (descladinosyl)	256
Μεταβολίτης M <sub>5</sub> (isohydroxy)	337

Τα συμπτώματα τοξικότητας περιελάμβαναν αναστολή της κίνησης, αναπνευστική δυσχέρεια και κλονικούς σπασμούς. Είναι προφανές ότι η τοξικότητα των μεταβολιτών αυτών είναι συγκρίσιμη με εκείνη της κλαριθρομυκίνης τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά.

**Οξύς φλεβικός ερεθισμός:** Τα διαλύματα κλαριθρομυκίνης I.V. αξιολογήθηκαν για πιθανή αιτία ερεθισμού στις επιφανειακές φλέβες αυτιού κουνελιών. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση εφάπαξ δόσεων πολύ υψηλών συγκεντρώσεων (7,5 έως 30 mg βάση/ml) ήταν μετρίως ερεθιστικές.

**Υποξεία τοξικότητα:** Μελέτες υποξείας τοξικότητας, διάρκειας πλέον του ενός μηνός, με ενδοφλέβια χορήγηση και σε δόσεις 15, 50 και 160 mg/kg βάρους την ημέρα, πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και 5, 15 και 40 mg/kg βάρους την ημέρα σε πιθήκους. Οι υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν στις μελέτες προσδιορισμού του θεραπευτικού εύρους στους αρουραίους (εύρος 20-640 mg/kg/ημέρα) και στους πιθήκους (εύρος 5-80 mg/kg/ημέρα) έδειξαν συστηματική τοξικότητα στο ήπαρ, χοληφόρα και νεφρούς. Αυτά είναι τα ίδια με τα όργανα στόχους που βρέθηκαν στις μελέτες όπου χορηγήθηκε η κλαριθρομυκίνη από του στόματος.

Η εμφάνιση σοβαρού φλεβικού ερεθισμού στις μελέτες διάρκειας ενός μηνός στους αρουραίους και στους πιθήκους με δόσεις 160 mg/kg βάρους και 40 mg/kg βάρους αντίστοιχα δεν επέτρεψαν τη χορήγηση αρκετά υψηλών δόσεων ώστε να αποδειχθεί η τοξικότητα στα όργανα στόχους. Αυτό συνέβη παρά τις προσπάθειες αύξησης της δόσης, αυξάνοντας τον όγκο και μειώνοντας την ταχύτητα έγχυσης.

Οι ατοξικές δόσεις σε αρουραίους και πιθήκους που προσδιορίστηκαν στις μελέτες υποξείας τοξικότητας διάρκειας ενός μηνός ήταν 50 και 15 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα και αυτό οφειλόταν στο φλεβικό ερεθισμό σε υψηλότερες δόσεις.

**Εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους:** Χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη βάση ενδοφλεβίως σε αρουραίους σε δόση 15, 50 και 160 mg /kg/ημέρα μέσω της φλέβας στην ουρά. Διαπιστώθηκαν σημαντικά συμπτώματα τοξικότητας στη μητέρα σε δόσεις 160 mg/kg/ημέρα (μείωση βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής) και σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα (μειωμένη πρόσληψη τροφής). Τοπική επίδραση στα πειραματόζωα που έλαβαν υψηλές δόσεις περιελάμβανε πρησμένη, μωλωπισμένη, νεκρωτική και απώλεια τμήματος της ουράς. Δεν σημειώθηκε επίδραση στο σημείο εμφύτευσης των εμβρύων ή στις εμβρυϊκές απορροφήσεις. Δεν διαπιστώθηκαν σπλαχνικές ή σκελετικές ανωμαλίες οφειλόμενες στη χορήγηση του φαρμάκου εκτός από δοσοεξαρτώμενη τάση στην αύξηση του ποσοστού των αρσενικών εμβρύων στα οποία δεν είχαν κατέλθει οι όρχεις. Ως εκ τούτου, παρά τη σημαντική τοξικότητα στη μητέρα που εκδηλώθηκε με φλεβικό ερεθισμό, μειωμένη πρόσληψη τροφής και μείωση του βάρους δε διαπιστώθηκε εμβρυοτοξικότητα, εμβρυοθνησιμότητα ή τερατογένεση με οποιαδήποτε δόση.

**Εμβρυοτοξικότητα στα κουνέλια:** Σε ομάδες ζευγαρωμένων κουνελιών δόθηκε κλαριθρομυκίνη βάση ενδοφλεβίως σε δόσεις 3, 10 και 30 mg/kg/ημέρα. Ένα θηλυκό στο

οποίο χορηγήθηκε δόση 3 mg/kg/ημέρα πέθανε στην 29η ημέρα της κύησης. Παρατηρήθηκε φλεβικός ερεθισμός στις ομάδες ελέγχου και στις ομάδες υπό θεραπεία. Η εμφάνιση και η σοβαρότητα του ερεθισμού συσχετίστηκαν άμεσα με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα χορήγησης. Συμπτώματα τοξικότητας στη μητέρα εμφανίσθηκαν σε δόσεις 30 mg/kg/ημέρα (μείωση βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής). Η συχνότητα των αποβολών στην ομάδα θεραπείας με 30 mg/kg/ημέρα ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου, αλλά όλα τα αποβληθέντα έμβρυα βρέθηκαν κατά το πλείστον φυσιολογικά. Οι ατοξικές δόσεις για τη μητέρα και το έμβρυο ήταν αντίστοιχα 10 και 30 mg/kg/ημέρα.

**Εμβρυοτοξικότητα στους πιθήκους:** Έχει παρατηρηθεί ότι η κλαριθρομυκίνη προκαλεί αποβολή του εμβρύου όταν χορηγείται περίπου στο δεκαπλάσιο της συνήθους ανώτατης ημερήσιας δόσης στον άνθρωπο (500 mg δύο φορές την ημέρα), αρχίζοντας τη θεραπεία κατά την 20ή ημέρα της κύησης. Αυτή η δράση έχει αποδοθεί στην τοξικότητα του φαρμάκου στη μητέρα στις πολύ υψηλές δόσεις. Μια συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους και σε δόσεις περίπου 2.5 έως 5 φορές μεγαλύτερες της συνήθους μέγιστης ημερήσιας δόσης (500 mg δύο φορές την ημέρα) δεν προκάλεσε βλάβη στο κύημα.

**Μεταλλαξιγένεση:** Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25 mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

### 6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN**, μορφή **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 500mg/VIAL**, ορίζεται ως εξής:

#### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

κόνις για διάλυμα προς έγχυση 50 MG/ML.

(κλαριθρομυκίνη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας . Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

- 1 Τι είναι το «όνομα προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 3 Πώς να πάρετε το «όνομα προϊόντος»
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το «όνομα προϊόντος»
6. Λοιπές πληροφορίες

#### 1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Το «όνομα προϊόντος» I.V. ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαίσθητων μικροοργανισμών στις ακόλουθες παθήσεις:

1. Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ.βρογχίτις, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις)
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ.θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας)
4. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, και Mycobacterium kansasii).

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

### Μην πάρετε το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «όνομα προϊόντος». Αντιδράσεις αλλεργικές ή υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπίζονται με άμεσα υποστηρικτικά μέτρα.
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.

### Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

- Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού
- Σε περίπτωση ηπατικής νόσου
- Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών
- Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας
- Σε περιπτώσεις επίμονης διάρροιας.
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κολχικίνη
- Σε περίπτωση σοβαρής και παρατεταμένης λοίμωξης
- Σε περίπτωση επιδείνωσης συμπτωμάτων σοβαρής μυσθένειας

### Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το ισοένζυμο CYP3A έχουν παρατηρηθεί με την ερυθρομυκίνη και /ή με την κλαριθρομυκίνη μετά την κυκλοφορία.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν θεοφυλλίνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, διγοξίνη, κολχικίνη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), παράγωγα εργοταμίνης, διυδροεργοταμίνη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, μεθυλπρεδνιζολόνη, δισοπυραμίδη, φαινυτοΐνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλденаφίλη, tadalafil, vardenafil, tolterodine, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ομεπραζόλη, βινβλαστίνη,



efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fluconazole, atazanavir, itraconazole & saquinavir. Μπορεί να χρειασθεί τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (βλ. Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»).

Εάν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας γιατί μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Στους ενήλικες, σε περίπτωση που λαμβάνεται συγχρόνως με το «όνομα προϊόντος» φάρμακο που περιέχει ζιδοβουδίνη θα πρέπει τα δύο αυτά φάρμακα να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες για τη φυσική συμβατότητα της κλαριθρομυκίνης με άλλα ενδοφλέβια διαλύματα.

#### **Λήψη του «όνομα προϊόντος» με τροφές και ποτά**

Το «όνομα προϊόντος» λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή

#### **Κύηση και θηλασμός**

Η ασφάλεια ενδοφλέβιας χορήγησης της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Δια τούτο η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης δε συνιστάται, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο, ιδιαίτερα κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με «όνομα προϊόντος», χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών

### **3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

Πάντοτε να παίρνετε το «όνομα προϊόντος» αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δοσολογία του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» I.V. είναι 1 g την ημέρα διηρημένο σε 2 ίσες δόσεις, με έγχυση μετά από πρόσθετη αραίωση με κατάλληλο ενδοφλέβιο διάλυμα, σε διάστημα 60 λεπτών. Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται εφάπαξ ή με ενδομυϊκή ένεση.

#### **Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις**

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Για ενήλικες με γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ. *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) συνιστάται η από του στόματος χορήγηση «όνομα προϊόντος» Επικαλυμμένο με

λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg/tab και η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg ημερησίως σε δύο ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος στα παιδιά είναι 15-30 mg/kg βάρους «όνομα προϊόντος» Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250 mg/5ml την ημέρα σε δύο δόσεις.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά.

Η ενδοφλέβια θεραπεία μπορεί να περιορίζεται σε 2-5 ημέρες στο βαριά πάσχοντα ασθενή και πρέπει να αντικαθίσταται με θεραπεία από το στόμα όταν αυτό είναι δυνατόν κατά την κρίση του γιατρού.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται στο 1/2 της κανονικής συνιστώμενης δόσης.

### **Οδηγίες για τη χρήση**

Το τελικό διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται ως εξής:

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «όνομα προϊόντος» από την κανονική**

Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η χορήγηση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» I.V. πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων.

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε ψυχικές διαταραχές, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαιμία και υποξαιμία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ενημερώστε το γιατρό σας ή το Κέντρο Δηλητηριάσεων, τηλ.: 210 77 93 777 Αθήνα.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «όνομα προϊόντος»**

- Δεν εφαρμόζεται

## **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το «όνομα προϊόντος» μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα σε κλινικές μελέτες σε σχέση με την έγχυση, ήταν φλεγμονή, ευαισθησία, φλεβίτιδα και πόνος στο σημείο της έγχυσης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που δε σχετιζόταν με την έγχυση ήταν η αλλοίωση της γεύσης.

Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομυκίνης από στόματος που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα όπως ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν επίσης οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες:

- καντιντίαση του στόματος
- λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία
- υπογλυκαιμία
- ψυχωσική διαταραχή, ψευδαισθηση, αποπροσανατολισμός, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
- σπασμοί, ζάλη, αγευσία, ανοσμία, δυσγευσία, παροσμία
- κώφωση, ίλιγγος, εμβοές
- torsades de pointes, παρατεταμένο qT ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κοιλιακή ταχυκαρδία
- οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ηπατική χολοστατική, ίκτερος χολοστατικός, ίκτερος ηπατοκυτταρικός, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
- σύνδρομο stevens-johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση, εξάνθημα
- νεφρίτιδα διάμεση
- κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα

Όταν συγχρηγείται με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και κολχικίνης, ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι.

#### ***Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς***

Παρά το γεγονός ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν στοιχεία για την ενδοφλέβια χρήση της κλαριθρομυκίνης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, υπάρχουν στοιχεία για την από του στόματος χρήση της σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή άλλα αίτια, στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, η διάκριση μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κλαριθρομυκίνη ή στα υποκείμενα συμπτώματα από τη νόσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη.

Σε ενήλικες, οι δυσμενείς αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς που έπαιρναν 1000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία, και ξηροστομία.

Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αυτούς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακραίες ανώτερες και κατώτερες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με αυτά τα κριτήρια, περίπου 2 - 3% των ασθενών που έλαβαν 1000 mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο δοσολογικές ομάδες αυτές παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές BUN.

## 5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

Να μη χρησιμοποιείτε το «όνομα προϊόντος» μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το «όνομα προϊόντος»

- Η δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά είναι:

### Εμφάνιση του «όνομα προϊόντος» και περιεχόμενο της συσκευασίας

### Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

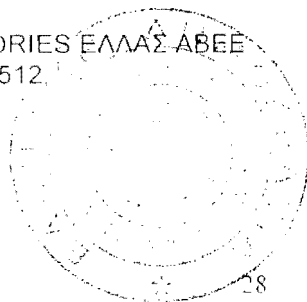
### Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ 68731/24-10-2008.

### Κοινοποίηση:

1. ΕΤ.: ABBOTT LABORATORIES ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ  
Λ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 512,  
17 456 ΑΛΙΜΟΣ



Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΔΔΥΕΠ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ  
ANNA ΚΑΤΣΙΦΗ

ANNA KONTOGIANNH

**Αποδέκτες για ενέργεια :**

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης  
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ  
Λ. Μεσογείων 136  
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας  
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων  
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας  
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών  
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο  
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των  
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο  
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου  
118 54 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των  
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία  
Αγ Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης  
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς  
Κ.Παλαιολόγου 15  
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας  
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων  
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων  
Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"  
115 27 Γουδί
12. ΣΦΕΕ  
Λεωφ.Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3  
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Οδός Τατοΐου  
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας  
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
15. Δελτίο Αγορανομίας  
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα

16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Αγ. Κωνσταντίνου 5  
103 51 ΑΘΗΝΑ

17. Μη μέλη Συλλόγων  
(όπως ο πίνακας)

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:**

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
  2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
  3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
  4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
- Θ.Μ.09/2011