**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

KLARICID®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Tα 5 ml εναιωρήματος περιέχουν 250 mg Clarithromycin.

Έκδοχα: Sucrose 455 mg/ml, Castor Oil: 6,4 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚOTEXNΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η κλαριθρομυκίνη 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. 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 πενικιλλίνη. Στο 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.
* οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα
* λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα)
* συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων 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 στα παιδιά είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα σε όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο που ενέχεται και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Ενδεικτικές συνήθεις δόσεις ανά kg βάρους σώματος για παιδιά άνω των 6 μηνών:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Σωματικό βάρος** | **Δόση** \* | **Αριθμός δόσεων** |
| 16 kg | 2,5 ml (125 mg) | 2 |
| 20 kg | 3 ml (150 mg) | 2 |
| 30 kg | 4 ml (200 mg) | 2 |
| 40 kg | 5 ml (250 mg) | 2 |

**\*** Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml και kg.

**Παιδιά κάτω των 12 ετών:** Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με την παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών. Ως εκ τούτου, σε παιδιά κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγηθεί η παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης (κοκκία για πόσιμο εναιώρημα).

**Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια**

Σε παιδιά με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, η δοσολογία του εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης 250 mg/5 ml μειώνεται κατά το ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 14 ημερών.

**Δοσολογία σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις**

Στα παιδιά με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (*Μ. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii*) συνιστάται δοσολογία των 15 έως 30 mg/kg ημερησίως, σε δύο δόσεις.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη συνεχίζεται όσο διαρκεί το κλινικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριαδιακά φάρμακα.

|  |
| --- |
| **ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις****σύμφωνα με το σωματικό βάρος** |
| **Βάρος\*** | **δόση σε ml που χορηγείται****δύο φορές ημερησίως** |
| **7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα** | **15 mg/kg δύο φορές την ημέρα** |
| 8-11 kg | 1,25 ml | 2,5 ml |
| 12-19 kg | 2,5 ml | 5 ml |
| 20-29 kg | 3,75 ml | 7,5 ml |
| 30-40 kg | 5 ml | 10 ml |
| **\*Παιδιά κάτω των 8 kg πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους ανά kg (περίπου 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα)** |

**Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ, δηλ. 250 mg μία φορά την ημέρα, ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανόμενης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση με ticagrelor ή ranolazine.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη) αντενδείκνυται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με από του στόματος μιδαζολάμη.

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή κοιλιακής καρδιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA (στατίνες) που μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του CYP3A4 (λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη, λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως με όλους τους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς που παίρνουν κολχικίνη.

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT).

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία.

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

***Προειδοποιήσεις***

Δεν πρέπει να συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη σε έγκυες γυναίκες χωρίς προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων, ιδίως κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

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.
Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με επηρεασμένη την ηπατική λειτουργία. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής και/ή χολοστατικής ηπατίτιδας, με ή χωρίς ίκτερο, έχει αναφερθεί με την κλαριθρομυκίνη. Η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή και είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8) που γενικά, έχει συσχετισθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και/ή ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων. Μερικοί ασθενείς μπορεί να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή μπορεί να είχαν ήδη λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να σταματήσουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους εάν αναπτύσσονται σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου, όπως ανορεξία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμός, ή κοιλιακή ευαισθησία.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί με σχεδόν όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μακρολιδών, και μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. 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. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile.* Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile*. Είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Ως εκ τούτου, η διακοπή της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να εξετάζεται ανεξάρτητα από την ένδειξη. Θα πρέπει να γίνεται μικροβιακή εξέταση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό θα πρέπει να αποφεύγονται.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κάτω των 20 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

***Προφυλάξεις***

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης, όταν συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά σε ηλικιωμένους και/ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ορισμένες από τις οποίες με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παραγράφους 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με κολχικίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνιστάται προσοχή όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των τριαζολοβενζοδιαζεπινών, όπως τριαζολάμη και ενδοφλέβια μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα, κυρίως με αμινογλυκοσίδες. Παρακολούθηση της αιθουσαίας και της ακουστικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

Λόγω του κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT, η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, υπομαγνησιαιμία, βραδυκαρδία (<50 bpm), ή όταν συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παράγραφο 4.5). Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή ιστορικό κοιλιακής αρρυθμίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πνευμονία: Ενόψει της αναδυόμενης αντοχής του *Streptococcus pneumoniae* στις μακρολίδες, είναι σημαντικό να γίνουν δοκιμές ευαισθησίας όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη για την πνευμονία από την κοινότητα. Στην πνευμονία από το νοσοκομείο, η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόσθετα κατάλληλα αντιβιοτικά.

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων ήπιας έως μέτριας βαρύτητας: Αυτές οι λοιμώξεις προκαλούνται συχνότερα από *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes*, τα οποία μπορεί να είναι ανθεκτικά στις μακρολίδες. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γίνονται δοκιμές ευαισθησίας. Σε περιπτώσεις όπου αντιβιοτικά τύπου β-λακτάμης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν (π.χ. αλλεργίες), άλλα αντιβιοτικά, όπως η κλινδαμυκίνη, μπορεί να είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής. Επί του παρόντος, οι μακρολίδες θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, όπως αυτές που προκαλούνται από *Corynebacterium minutissimum*, κοινή ακμή και ερυσίπελας και σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με πενικιλίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Σε περίπτωση σοβαρών οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, συνδρόμο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει επειγόντως.
Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).

# Αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA (*στατίνες*): Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με άλλες στατίνες.Αναφορές ραβδομυόλυσης έχουν υπάρξει για ασθενείς που ελάμβαναν κλαριθρομυκίνη με στατίνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης με στατίνες δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται να συνταγογραφείται η ελάχιστη εγκεκριμένη δόση της στατίνης. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση μιας στατίνης που δεν εξαρτάται από το μεταβολισμό μέσωτου CYP3A (π.χ. φλουβαστατίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Από στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες / Ινσουλίνη: Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (όπως οι σουλφονυλουρίες) και/ή ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική υπογλυκαιμία. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

# Από στόματος αντιπηκτικά: Υπάρχει κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας και σημαντικών αυξήσεων του λόγου International Normalized Ratio (INR) και του χρόνου προθρομβίνης όταν η κλαριθρομυκίνη συγχορηγείται με βαρφαρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον αποικισμό με αυξημένο πληθυσμό των μη-ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Αν συμβούν επιμολύνσεις, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

Έκδοχα

Το Klaricid κοκκία για πόσιμο εναιώρημα περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης – ισομαλτάσης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Όταν συνταγογραφείται σε διαβητικούς ασθενείς, η περιεκτικότητα σε σακχαρόζη πρέπει να λαβάνεται υπόψη.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

Σιζαπρίδη, πιμοζίδη, αστεμιζόλη και τερφεναδίνη

Αυξημένα επίπεδα σισαπρίδης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και σισαπρίδη ταυτόχρονα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιμήκυνση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανόμενης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου torsades de pointes. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη ταυτόχρονα (βλέπε παράγραφο 4.3).

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 κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μια μελέτη με 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη βρέθηκε αύξηση τoυ όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στον ορό κατά δύο ή τρεις φορές και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συσχετίστηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (βλέπε παράγραφο 4.3).

# Αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA (στατίνες)

# Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), καθώς οι στατίνες αυτές μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του CYP3A4 και η ταυτόχρονη αγωγή με κλαριθρομυκίνη αυξάνει τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Αναφορές ραβδομυόλυσης έχουν υπάρξει για ασθενείς που ελάμβαναν κλαριθρομυκίνη ταυτόχρονα με στατίνες. Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με άλλες στατίνες. Εάν η αγωγή με κλαριθρομυκίνη δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, τότε η θεραπεία με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής.

# Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με στατίνες. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης με στατίνες δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται να συνταγογραφείται η ελάχιστη εγκεκριμένη δόση της στατίνης. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση μιας στατίνης που δεν εξαρτάται από το μεταβολισμό μέσω του CYP3A (π.χ. φλουβαστατίνη). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.5).

**Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη**

Φάρμακα που είναι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St John’s wort), μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικά επίπεδα της κλαριθρομυκίνης, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθούνται τα επίπεδα στο πλάσμα του επαγωγέα CYP3A, τα οποία θα μπορούσαν να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από την κλαριθρομυκίνη (βλέπε επίσης τις σχετικές πληροφορίες του προϊόντος για τη χορήγηση του αναστολέα CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπουτίνης και κλαριθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ορού της ριφαμπουτίνης και τη μείωση των επιπέδων ορού της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με αυξημένο κίνδυνο ραγοειδίτιδας.

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-ΟΗ κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθομυκίνης και της 14-ΟΗ κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

# Etravirine

# Η έκθεση της κλαριθρομυκίνης μειώθηκε με το etravirine. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν. Επειδή η 14-OH-κλαριθρομυκίνη έχει μειωμένηδραστηριότητα στο σύμπλεγμα από μυκοβακτηρίδια της ομάδας *Mycobacterium avium* complex, MAC),, η συνολική δραστικότητα έναντι αυτού του παθογόνου μπορεί να μεταβληθεί. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές της κλαριθρομυκίνης λύσεις για τη θεραπεία του MAC.

# Fluconazole

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

Ριτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η Cmax της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31 %, η Cmin κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-ΟΗ-κλαριθρομυκίνης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας λόγω του μεγάλου θεραπευτικού παράθυρου της κλαριθρομυκίνης. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, η δόση της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 75%, χορηγώντας την κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή κλαριθρομυκίνης, όπως Klaricid κοκκία για πόσιμο διάλυμα, ή Klaricid παιδιατρικό κοκκία για πόσιμο εναιώρημα (μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι μορφές).

Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g (1000mg) την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Παρόμοιες αναπροσαρμογές των δόσεων θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους HIV αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων του atazanavir και saquinavir (βλέπε παρακάτω, Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις).

**Επίδραση της κλαριθρομυκίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

**Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A**

Η συγχορήγηση 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 συγχορηγούμενου 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 περιορισμένo 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 γνωστό ή πιθανό ότι μεταβολίζονται από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη, αλλά δεν περιλαμβάνονται μόνο αυτά στη λίστα.

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία περιστατικά υπογλυκαιμίας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και δισοπυραμίδης. Συνεπώς, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και δισοπυραμίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλω ισοενζύμων του κυτοχρώματος Ρ450 περιλαμβάνουν τη φαινυτοΐνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

Αντιαρρυθμικά

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία περιστατικά κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δισοπυραμίδης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα της κινιδίνης και της δισοπυραμίδης στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες/Ινσουλίνη

Μαζί με τη χρήση ορισμένων υπογλυκαιμικών φαρμάκων, όπως η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει αναστολή του ενζύμου CYP3A και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία, όταν χρησιμοποιούνται οι ουσίες αυτές ταυτόχρονα. Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης.

# Ομεπραζόλη

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) σε υγιή ενήλικα άτομα. Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκαν (Cmax, AUC0-24, και t1/2 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.

# Sildenafil, tadalafil, and vardenafil

Έκαστος εκ των ανωτέρω αναστολέων φωσφοδιεστεράσης που μεταβολίζεται, τουλάχιστον μερικώς, από το CYP3A και το CYP3A 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 λαμβάνεται υπόψιν μείωση της δοσολογίας των sildenafil, tadalafil και vardenafil όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική (p≤0,05) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγησή τους με την 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 έχει φτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6.

Triazolobenzodiazepines (π.χ. 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 συγχορηγούνται 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 μεταβολίζονται από το CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μία 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.

**Άλλες αλληλεπιδράσεις**

Αμινογλυκοσίδες

Συνιστάται προσοχή όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με άλλα ωτοτοξικά φάρμακα, κυρίως με αμινογλυκοσίδες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα και για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). H 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

# 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 την 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.

Ζιδοβουδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενηλίκους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σταθερής κατάστασης. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η ζιδοβουδίνη λαμβάνονται με χρονική διαφορά 4 ωρών μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση αυτή δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή dideoxyinosine. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι πιθανή όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Φαινυτοΐνη και βαλπροάτη
Έχουν υπάρξει αυθόρμητες ή δημοσιευμένες αναφορές αλληλεπίδρασης με αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και φαρμάκων που δεν πιστεύεται ότι μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. φαινυτοΐνη και βαλπροάτη). Συνιστώνται προσδιορισμοί των επιπέδων ορού για τα φάρμακα αυτά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κλαριθρομυκίνη. Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό.

## 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 αύξηση κατά 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH- κλαριθρομυκίνη, με αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (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 πρέπει να συγχορηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Συνιστάται προσοχή σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη), λόγω του κινδύνου υπότασης. Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης, καθώς και των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της αλληλεπίδρασης. Υπόταση, βραδυαρρυθμίες και γαλακτική οξέωση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και βεραπαμίλη.

# 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 πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρατεταμένης φαρμακολογικής δράσης.

# Saquinavir

Αμφότερα τα 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 Cmax του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και Cmax της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγούνται 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 συγχορηγείται με ritonavir, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Προκειμένου να χορηγηθεί παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς μετεφηβικής ηλικίας, ο γιατρός πρέπει να σταθμίζει προσεκτικά τα πλεονεκτήματα έναντι των κινδύνων σε περίπτωση υπόνοιας κύησης ή βεβαιωμένης κύησης.

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση δεν έχει επιβεβαιωθεί. Ως εκ τούτου, δε συνιστάται η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης χωρίς προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων.

Γαλουχία

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά τον θηλασμό των νεογνών δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

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

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της κλαριθρομυκίνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Πριν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο εμφάνισης ζάλης, ιλίγγου, σύγχυσης και αποπροσανατολισμού λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

***Α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας***

Οι πιο συχνές και κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς είναι το κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος και αλλοίωση της γεύσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες σε ένταση και είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των μακρολιδικών αντιβιοτικών (βλέπε τμήμα Β. παραγράφου 4.8).
Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών μεταξύ πληθυσμό ασθενών με ή χωρίς προϋπάρχουσες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια.

***Β. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών***

Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία με κλαριθρομυκίνη δισκία άμεσης αποδέσμευσης, κοκκία για πόσιμο εναιώρημα, κόνις για διάλυμα προς έγχυση και δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε κλινικές μελέτες.

Οι αντιδράσεις που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανά συσχετιζόμενες με την κλαριθρομυκίνη εμφανίζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) και άγνωστες (ανεπιθύμητες ενέργειες από εμπειρία μετά την κυκλοφορία, δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας όταν η σοβαρότητα ήταν δυνατό να εκτιμηθεί.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Πολύ συχνές ≥1/10** | **Συχνές** **≥ 1/100 έως < 1/10** | **Όχι συχνές** **≥1/1.000 έως < 1/100** | **Άγνωστες\*** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  |  | Λοίμωξη3, λοίμωξη του κόλπου  | Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος  |  |  | Λευκοπενία, θρομβοπενία3 | Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος 5 |  |  | Υπερευαισθησία | Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  |  | Ανορεξία, μειωμένη όρεξη |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Αϋπνία | Άγχος, νευρικότητα3, ουρλιαχτό3  | Ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Δυσγευσία, κεφαλαλγία, διαταραχές της γεύσης | Ζάλη, υπνηλία, τρόμος | Σπασμός, αγευσία, παροσμία, ανοσμία, παραισθησία |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου |  |  | Ίλιγγος, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές | Κώφωση |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  | Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα7, αίσθημα παλμών | κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) 7, κοιλιακή ταχυκαρδία7 |
| Αγγειακές διαταραχές |  |  |  | Αιμορραγία8 |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  | Διάρροια9, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος | Γαστρίτιδα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός | Οξεία παγκρεατίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  | Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη | Ηπατική ανεπάρκεια10, ίκτερος χολοστατικός  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα, υπεριδρωσία | Κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες3 | Σύνδρομο Stevens-Jonhson5, τοξική επιδερμική νεκρόλυση5, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ακμή |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  |  | Μυϊκοί σπασμοί3 | Ραβδομυόλυση2,11\*\*, μυοπάθεια |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  |  | Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  |  | Πυρεξία3, εξασθένιση |  |
| Παρακλινικές εξετάσεις  |  |  |  | Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη8, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος8, χρώμα ούρων μη φυσιολογικό |

\* Επειδή αυτές οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί αυθόρμητα από έναν πληθυσμό απροσδιόριστου αριθμού, δεν είναι πάντα δυνατό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους ή να προσδιορισθεί ότι σχετίζονται με τη λήψη των φαρμάκων. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται να είναι μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας για την κλαριθρομυκίνη.
\*\* Σε ορισμένες από τις αναφορές για ραβδομυόλυση, η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα γνωστά ότι έχουν συσχετισθεί με ραβδομυόλυση (όπως στατίνες, φιμπράτες, κολχικίνη ή αλλοπουρινόλη).

1Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μόνο για τη μορφή Κόνις για Διάλυμα προς Έγχυση (συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ της εν λόγω μορφής)

2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μόνο για τη μορφή Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης (συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ της εν λόγω μορφής)

3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μόνο για τη μορφή Κοκκία για Πόσιμο Εναιώρημα

4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μόνο για τη μορφή Δισκία Άμεσης Αποδέσμευσης (συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ της εν λόγω μορφής)

5,7,9,10 Βλ. παράγραφο Α

6,8,11 Βλ. παράγραφο Γ

***Γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών***

Φλεβίτιδα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, άλγος στη θέση φλεβοκέντησης και φλεγμονή της θέσης ένεσης είναι χαρακτηριστικές αντιδράσεις της ενδοφλέβιας μορφής κλαριθρομυκίνης.

Σε μερικές από τις αναφορές για ραβδομυόλυση, η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με στατίνες, φιμπράτες, κολχικίνη ή αλλοπουρινόλη (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας, μερικές εκ των οποίων έχουν συμβεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λήψη από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων ή ινσουλίνης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπάρχει κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας και σημαντικής αύξησης του INR και του χρόνου προθρομβίνης όταν η κλαριθρομυκίνη συγχορηγείται με βαρφαρίνη. Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, καθόσον οι ασθενείς λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και από του στόματος αντιπηκτικά ταυτόχρονα (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές εμφάνισης δισκίων κλαριθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στα κόπρανα, πολλές από τις οποίες έχουν συμβεί σε ασθενείς με ανατομικές (συμπεριλαμβανομένων ειλεοστομίας ή κολοστομίας) ή λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος με μειωμένους χρόνους διέλευσης από το γαστρεντερικό. Σε αρκετές αναφορές, τα κατάλοιπα δισκίων έχουν εμφανιστεί στα πλαίσια διάρροιας. Συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάλοιπα δισκίων στα κόπρανα και μη βελτιούμενη εικόνα στην κατάστασή τους να αλλάξουν σε μια διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή κλαριθρομυκίνης (π.χ. εναιώρημα) ή σε άλλο αντιβιοτικό.

Ειδικός πληθυσμός: Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Ανοσοκατεσταλμένους Ασθενείς (βλέπε παράγραφο Ε).

Δ. Παιδιατρικοί ασθενείς

Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών. Ως εκ τούτου, σε παιδιά κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγείται παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης.
Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων.

***Ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί***

*Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς*
Σε ασθενείς με εκδήλωση AIDS και άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις υψηλότερες δόσεις της κλαριθρομυκίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα και για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, ήταν συχνά δύσκολο να διακριθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως σχετίζονταν με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης από υποκείμενα σημεία ασθένειας από Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή συνοδού ασθένειας.
Σε ενήλικες ασθενείς, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνολική ημερήσια δόση των 1000mg και 2000mg κλαριθρομυκίνης ήταν: ναυτία, έμετος, διαταραχές της γεύσης, κοιλιακό άλγος, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αυξημένες τρανσαμινάσες ορού SGOT και SGPT. Επιπλέον περιστατικά χαμηλής συχνότητας συμπεριέλαβάν δύσπνοια, αϋπνία και ξηροστομία. Τα περιστατικά ήταν συγκρίσιμα για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 1000mg και 2000mg, αλλά ήταν γενικά περίπου 3 έως 4 φορές συχνότερα για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν συνολική ημερήσια δόση 4000mg κλαριθρομυκίνης.
Σε αυτούς τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, οι αξιολογήσεις των εργαστηριακών τιμών έγιναν με βάση ακραίες τιμές για το συγκεκριμένο τεστ. Με βάση τα κριτήρια αυτά, περίπου 2% έως 3% αυτών των ασθενών που έλαβαν 1000mg ή 2000mg την ημέρα κλαριθρομυκίνης είχαν αυξημένα επίπεδα των SGOT και SGPT, και χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών σε αυτές τις δύο δοσολογικές ομάδες είχαν επίσης υψηλά επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος. Ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα μη φυσιολογικών τιμών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 4000mg ημερησίως για όλες τις παραμέτρους εκτός των λευκών αιμοσφαιρίων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

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 γραμμάρια κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαιμία και υποξαιμία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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 ΑΤC: J01FA09

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση συνδεόμενη με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων μικροβίων και καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεινών.

**Μικροβιολογία**

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση in vitro εναντίον και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς 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 log2 δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumοphila, Mycoplasma pneumoniae*.

Στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

Εχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο.

Τα δεδομένα in vitro δείχνουν ότι τα στελέχη *Εnterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα Gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότέρων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών in vitro και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στην παράγραφο4.1:

**Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί**

*Staphylococcus aureus* (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Listeria monocytogenes*

**Αερόβιοι Gram-Aρνητικοί μικροοργανισμοί**

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhοeae*

*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*

*Μycobacterium leprae*

*Mycobacterium kansasii.*

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

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλοκόκκου ανθεκτικού στη μεθικιλλίνη 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 τέσσερεις 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 περισσοτέρων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Eντούτoις, 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*

**Αναεροβικοί Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί**

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

**Αναεροβικοί 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-ΟΗ-κλαριθρομυκίνη. Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *Η. influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστικότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-ΟΗ-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργική 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 λοίμωξης ζώων. 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* και *H. influenza*. Αυτή η δραστικότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναική 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.

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί 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.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Τα αρχικά φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της κλαριθρομυκίνης έχουν διαπιστωθεί με τη χορήγηση δισκίων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το φάρμακο απορροφάται γρήγορα από το πεπτικό και ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δισκίων των 50 mg είναι της τάξεως του 50%. Η λήψη τροφής επιβραδύνει ελαφρώς την απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης και το σχηματισμό του δραστικού αντιμικροβιακού μεταβολίτη 14-ΟΗ κλαριθρομυκίνης, ενώ δεν επηρεάζει το μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητάς τους.

Κατανομή, Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

**In vitro:** Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτείνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 έως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0 mcg/ml μπορεί να ερμηνεύεται 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 (Ι/Π) έφθασε 10 ως 20.

**Yγιείς εθελοντές:** Η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακοκινητική των παιδιατρικών εναιωρημάτων κλαριθρομυκίνης μελετήθηκαν σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η μελέτη μιας δόσεως σε ενήλικες, έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστου ήταν 250 mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόνως με την τροφή οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης. Συγκριτικά η Cmax, AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg x h/ml και 3,7 ώρες ενώ για το δισκίο (νήστεως) ήταν αντίστοιχα 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg x h/ml και 3,3 ώρες.

Σε μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ενήλικες, όπου χορηγήθηκαν 250 mg παιδιατρικού εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης, κάθε 12 ώρες, η σταθεροποιημένη κατάσταση διαπιστώθηκε κατά την πέμπτη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά την πέμπτη δόση του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης ήταν: Cmax 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg x h/ml και Tmax 2,8 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής 3,2 ώρες για την κλαριθρομυκίνη και για το μεταβολίτη 14-ΟΗ-clarithromycin 0,67, 5,33, 2,9 και 4,9 αντίστοιχα.

Οι υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νήστεως παρουσιάζουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα στις 2 ώρες μετά τη λήψη. Με τη χορήγηση δισκίων των 250 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2 έως 3 ημέρες και είναι της τάξης του 1 mcg/ml. Με τη χορήγηση δισκίων των 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες αντίστοιχες συγκεντρώσεις είναι 2 έως 3 mcg/ml.

Η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης της κλαριθρομυκίνης είναι της τάξεως των 3 έως 4 ωρών με το δισκίο των 250 mg χορηγούμενο ανά 12ωρο και των 5 έως 7 ωρών με δισκίο των 500 mg χορηγούμενο επίσης ανά 12ωρο. Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης, η 14-ΟΗ-κλαριθρομυκίνη, παρουσιάζει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα γύρω στο 0,6 mcg/ml και χρόνο υποδιπλασιασμού στις 5 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση 250 mg ανά 12ωρο. Κατά τη χορήγηση 500 mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, συγκεντρώσεις της 14-ΟΗ-κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα είναι ελαφρώς αυξημένες έως 1 mcg/ml και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι γύρω στις 7 ώρες. Και με τις δύο δόσεις αυτές, η κινητική συμπεριφορά του δραστικού μεταβολίτη σταθεροποιείται μετά από 2 έως 3 ημέρες χορήγησης.

Μετά από Per Οs λήψη 250 mg κάθε 12 ώρες, το 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται υπό αναλλοίωτη μορφή στα ούρα. Αντίστοιχα με δόσεις 500 mg ανά 12ωρο, η αναλλοίωτη κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στα ούρα στο 30% της αρχικής δόσης. Η νεφρική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης που ακολουθεί τη φυσιολογική σπειραματική διήθηση, είναι εν πολλοίς ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση. Η 14-ΟΗ-κλαριθρομυκίνη ανιχνεύεται στα ούρα σε ποσοστό του 10 έως 15% των χορηγουμένων δόσεων των 250 mg ή 500 mg ανά 12ωρο.

**Ασθενείς:** Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-ΟΗ-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 αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοίχων συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

|  |
| --- |
| **ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ μετά από 250 mg ανά 12ωρο** |
| **Ιστός**  | **Ιστός (mcg/g)** | **Ορός (mcg/ml)** |
| Αμυγδαλή | 1,6 | 0,8 |
| Πνεύμονας | 1,8 | 1,7 |

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν ανάγκη αντιβιοτικής θεραπείας από το στόμα, η κλαριθρομυκίνη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα με φαρμακοκινητική συμπεριφορά που συμφωνούσε με τα προηγούμενα αποτελέσματα της χρήσης του ιδίου εναιωρήματος σε ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαίρεση μικρή μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που καταγράφησαν μετά την 9η δόση την 5η ημέρα της θεραπείας, ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: Cmax 4,60 mcg/ml, AUC 15,7 mcg x h/ml και Tmax 2,8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το μεταβολίτη 14-ΟΗ-clarithromycin ήταν: 1,64 mcg/ml, 6,69 mcg x h/ml και 2,7 ώρες αντίστοιχα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2,2 ώρες και 4,3 ώρες για τη μητρική ουσία και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα.

Σε άλλη δοκιμή, μελετήθηκε η διείσδυση της κλαριθρομυκίνης στο υγρό του μέσου ωτός σε παιδιά με μέση ωτίτιδα. Η μέση συγκέντρωση της κλαριθρομυκίνης και του 14-ΟΗ μεταβολίτη της ήταν 2,53 mcg/ml και 1,27 mcg/ml αντίστοιχα 2,5 ώρες μετά από την πέμπτη δόση (με δοσολογία των 7,5 mg/kg/ημέρα). Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ουσίας και του 14-ΟΗ μεταβολίτη της ήταν στο υγρό του μέσου ωτός διπλάσιες απ'αυτές στο πλάσμα.

**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 σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-ΟΗ-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη 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 σταθερoποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαρειά 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 ημιπερίοδος ζωής, η Cmax και η Cmin καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-ΟΗ-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 τον 14-ΟΗ-μεταβολίτη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου συσχετίσθηκε 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*:** Οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και 14-ΟΗ-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση συνήθων δόσεων σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV (δισκία στους ενήλικες και εναιώρημα στα παιδιά) ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε υγιή άτομα. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στις συνήθεις δόσεις.

Στα παιδιά με AIDS που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δοσολογίες των 15 έως 30 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, οι σταθερές Cmax κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20 mcg/ml. Έχουν όμως παρατηρηθεί και τιμές Cmax έως και 23 mcg/ml σε παιδιά με AIDS που έπαιρναν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 30 mg/kg/ημέρα b.i.d. Σε αυτές τις υψηλές δοσολογίες, ο χρόνος υποδιπλασιασμού φάνηκε να επιμηκύνεται σε σύγκριση με αυτόν που έχει διαπιστωθεί στους υγιείς εθελοντές που πήραν κανονική δοσολογία.

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ο μακρύτερος χρόνος υποδιπλασιασμού που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις υψηλές δοσολογίες, είναι συμβατές με τη γνωστή μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

**Kλινική 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 διδεοξυϊνοσίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5, 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, όμως αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικώς σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30 mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές.

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

**Kλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις:** Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5 mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) αποδείχτηκε 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 εώς 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 πενικιλλίνη V, αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη αιθυλσουκκινική, 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 Cmax και Cmin ήταν της τάξεως των 3,8 μg/ml και 1,8 μg/ml αντίστοιχα. Επίσης οι μέσες τιμές της AUC0-8 της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9 μg x h/ml, του Tmax και τoυ χρόνου ημιζωής ήταν 2,1h και 5,3h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορήγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC0-24 της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC0-24 της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγησή της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η Cmax, Cmin και AUC0-8 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. 6 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.

* 1. **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

**Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα:** Οι τιμές LD50 για οξεία χορήγηση από το στόμα εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης χορηγούμενου σε επίμυς ηλικίας 3 ημερών ήταν 1290 mg/kg για τα άρρενα και 1230 mg/kg για τα θήλεα. Οι τιμές LD50 σε αρουραίους 3 ημερών ήταν 1330 mg/kg για τα άρρενα και 1270 mg/kg για τα θήλεα ζώα. Σαν συγκριτικά στοιχεία η LD50 της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι γύρω στα 2700 mg/kg στους ενήλικες επίμυς και στα 3000 mg/kg στους ενήλικες αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν άλλα αντιβιοτικά πενικιλλινούχα, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδια, όπου γενικά, η LD50 είναι μικρότερη στα ζώα νεαρής ηλικίας συγκριτικά μ’ αυτή στους ενήλικες.

Κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση και στους επίμυς και στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση ή στασιμότητα του σωματικού βάρους καθώς και ελάττωση του θηλασμού και της αυτόματης κινητικότητας. Η νεκροψία που πραγματοποιήθηκε στα πειραματόζωα που πέθαναν έδειξε σκουροκοκκινόχροους πνεύμονες στους επίμυς και στο 25% των αρουραίων. Στους αρουραίους που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις των 2197 mg/kg και πάνω, παρατηρήθηκε σκουροκοκκινόχρωα ουσία στα έντερα των ζώων που αποδόθηκε σε αιμορραγίες. Τα ζώα αυτά πέθαναν λόγω εξασθένησης που προκλήθηκε από τη μείωση του θηλασμού ή από την εντερική αιμορραγία.

Αρουραίοι 5 ημερών, πριν από τον απογαλακτισμό, πήραν για 2 εβδομάδες εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε δόσεις των 0, 15, 55 και 200 mg/kg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου, τα ζώα που έλαβαν δόσεις των 200 mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν στασιμότητα του σωματικού βάρους, ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και κατά μέσον όρο αύξηση του βάρους των νεφρών. Σ’ αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε επίσης διάσπαρτη κενοτοπιώδης εκφύλιση ελαφρού ή μέτριου βαθμού στο επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων καθώς και μια αυξημένη επίπτωση νεφριτικών βλαβών. Σ’ αυτή τη μελέτη καθορίστηκε ως ατοξική η δοσολογία των 55 mg/kg/ημέρα.

Μια τοξικολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, στους οποίους χορηγήθηκε εναιώρημα κλαριθρομυκίνης για 6 εβδομάδες και σε ημερήσιες δόσεις των 0, 15, 50 και 150 mg βάση /kg/ημέρα. Σ’ αυτά τα ζώα, δεν υπήρξε κανένας θάνατος. Το μοναδικό κλινικό σύμπτωμα που παρατηρήθηκε ήταν μια αυξημένη σιελόρροια σε μερικά ζώα που πήραν την υψηλότερη δοσολογία, κατά τις δύο πρώτες ώρες μετά από τη χορήγηση και κατά τις τελευταίες 3 εβδομάδες θεραπείας. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδος ελέγχου, οι αρουραίοι που πήραν δόσεις των 150 mg/kg είχαν μικρότερο μέσο σωματικό βάρος στις 3 πρώτες εβδομάδες, μια ελάττωση της μέσης τιμής της λευκωματίνης ορού καθώς και μία μέση αύξηση βάρους του ήπατος.

Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ιστολογικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με τη θεραπεία. Η δοσολογία των 150 mg/kg/ημέρα άσκησε ελαφρά τοξικότητα στους αρουραίους και ως μη τοξική καθορίστηκε η δοσολογία των 50 mg/kg/ημέρα.

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε από το στόμα για 4 εβδομάδες σε σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagle" ηλικίας 3 εβδομάδων στις δόσεις των 0, 30, 100 και 300 mg/kg. Τα σκυλιά παρακολουθήθηκαν επίσης για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Δεν υπήρξε κανένας θάνατος ούτε αλλαγή στη γενική κατάσταση των ζώων. Η νεκροψία δεν έδειξε ανωμαλίες. Στα ζώα που έλαβαν δόσεις 300 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθησαν κατά την ιστολογική εξέταση αφενός μεν στο οπτικό μικροσκόπιο λιπώδεις εναποθέσεις στα κεντρικά ηπατοκύτταρα των λοβίων καθώς και κυτταρική διήθηση των πυλαίων δομών. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, διαπιστώθηκε αύξηση στα ενδοηπατοκυτταρικά λιπώδη σταγονίδια. Για τα σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagles", οι τοξικές δόσεις θεωρήθηκαν ότι υπερβαίνουν τα 300 mg/kg και ως ατοξική η δοσολογία των 100 mg/kg.

**Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση:** Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως), μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μια μελέτη σε κυνομολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση.

Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή, στατιστικώς μη σημαντική επίπτωση (περίπου 6%) καρδιαγγειακών ανωμαλιών.

Θεωρήθηκε ότι οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε ανεξάρτητη έκφραση γενετικών αλλαγών στην αποικία. Δύο μελέτες σε ποντικούς έδειξαν κυμαινόμενη επίπτωση λυκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις κατά 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δε διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις κατά 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστώνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον παρά καθαυτή τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κυήσεως, σε περίπου δεκαπλάσια δόση από την ανώτατη συνήθη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην τοξικότητα των πολύ υψηλών δόσεων του φαρμάκου στη μητέρα. Συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους με δόσεις μεγαλύτερες κατά 2,5 έως 5 φορές από τη μέγιστη συνήθη ημερήσια κλινική δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000 mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε αρουραίους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

**Μεταλλαξιογένεση:** 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**

Σύνθεση των κοκκίων

Carbopol 974P, Povidone K90.

Επικάλυψη των κοκκίων

Hypromellose phthalate (HP-55), Castor oil.

Άλλα έκδοχα

Colloidal anhydrous silica, Xanthan gum, Citric acid, Maltodextrin, Sucrose, , Titanium dioxide Ε171, Potassium sorbate, Flavour fruit punch, , ,.

**6.2 Aσυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Η διάρκεια ζωής του έτοιμου προϊόντος είναι 24 μήνες.

**Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση: 14 ημέρες**

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.
Το έτοιμο εναιώρημα φυλάσσεται εκτός ψυγείου. Μετά την ανασύσταση, διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη ή ίση των 25°C) και χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη των 60 ml ή 100 ml.

**6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Προστίθεται η κατάλληλη ποσότητα νερού στη φιάλη. Η φιάλη ανακινείται μέχρι να διαλυθούν τα όλα σωματίδια. Αποφύγετε δυνατή και παρατεταμένη ανακίνηση. Η φιάλη πρέπει να ανακινείται καλά πριν από κάθε χρήση για να επιβεβαιώσετε την επαναδιαλυτοποίηση.Η συγκέντρωση της κλαριθρομυκίνης στο εναιώρημα που έχει ανασυσταθεί είναι 250 mg/5 ml.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΑΒΒΟΤΤ LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

Αγίου Δημητρίου 63,

174 56 Άλιμος

Τηλ.: 210 9985 222

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

36464/10/18-03-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

10-07-1995/18-03-2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

*{ΗΗ/ΜΜ/ΧΧΧΧ}*