

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
RICLEMED δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 250 & 500mg/tab

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
RICLEMED

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg ή 500 mg Clarithromycin.

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία).
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις).
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας).
4. 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*).
5. Εκρίζωση του *Helicobacter Pylori* για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφόσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης
6. Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης συνιστώμενη δόση κλαριθρομυκίνης *στις λοιμώξεις που ενδείκνυται, εκτός αυτών που αναφέρονται στη συνέχεια*, είναι ένα δισκίο των 250 mg δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 6 έως 14 ημέρες.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης μειώνεται στο ήμισυ, δηλ. 250 mg μία φορά την ημέρα ή 250 mg δύο φορές την ημέρα σε βαρύτερες λοιμώξεις. Η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14

ημέρες.

Οι περιεκτικότητες των δισκίων 250 και 500 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια

Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκοβακτηριδιακά φάρμακα.

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 500 mg δύο φορές ημερησίως.

Στις γενικευμένες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια σε ασθενείς με AIDS, η θεραπεία συνεχίζεται όσο διατηρείται το κλινικό και βακτηριολογικό όφελος. Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιμυκοβακτηριδιακούς παράγοντες.

Η θεραπεία άλλων λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια πλην της φυματίωσης παρατείνεται όσο κρίνεται αναγκαίο από το θεράποντα γιατρό.

Δοσολογία στην εκρίζωση του *Helicobacter pylori*

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι τα ακόλουθα:

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αμοξικιλίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα και ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 7 ημέρες.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Κλαριθρομυκίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα, για 14 ημέρες σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.

Δοσολογία στις Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

4.3 Αντενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (Βλέπε 4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Με όλα σχεδόν τα αντιμικροβιακά φάρμακα περιλαμβανομένων και των μακρολιδίων, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, η κλινική μορφή της οποίας μπορεί να είναι από ελαφρά έως και σοβαρότατη ή επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς.

Προφυλάξεις

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).

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 (βλέπε 4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: κολχικίνη).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το κυτόχρωμα P450

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η κλαριθρομυκίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A του ηπατικού κυτοχρώματος P450 3A4. Αυτός είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που προσδιορίζει αλληλεπιδράσεις πολλών φαρμάκων. Ο μεταβολισμός αυτών των φαρμάκων μέσω αυτού του συστήματος μπορεί να ανασταλεί με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και μπορεί να συνοδεύεται από αυξήσεις των επιπέδων τους στον ορό.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοξίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαιντοίνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

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.

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

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύλωσης με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και αναστολέων ρεδουκτάσης HMG-CoA, π.χ. λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης.

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, κοιλιακές αρρυθμίες 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 τιμοζίδη (βλ. 4.3 Αντενδείξεις).

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 (βλέπε 4.3 ANTENΔΕΙΞΕΙΣ).

Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη σε μορφή δισκίων 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 (Βλέπε 4.3 ANTENΔΕΙΞΕΙΣ). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία), περιστατικά Torsades de Pointes κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή δισοπυραμίδης. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις διγοζίνης στον ορό σε ασθενείς που έπαιρναν δισκία κλαριθρομυκίνης και διγοζίνης ταυτόχρονα. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση των επιπέδων διγοζίνης στον ορό.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι υπόστρωμα 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 έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλέπε 4.4 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Αλληλεπιδράσεις με Αντιρετροϊκά φάρμακα

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 σε σταθεροποιημένη κατάσταση. 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 σε διαφορετικές ώρες. Η αλληλεπίδραση αυτή δε φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή dideoxyinosine.

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 C_{max} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η C_{min} κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε 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 ριτοναβίρη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Όπως και με όλα τα μακρολίδια, με την κλαριθρομυκίνη έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρική ή/και χολοστατική βλάβη, συνοδευόμενη ή όχι με ίκτερο. Αυτή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή αν και συνήθως αναστρέψιμη. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας έχουν συσχετισθεί με σοβαρή υποκείμενη νόσο ή και με άλλη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης της κρεατινίνης στον ορό αλλά δε διαπιστώθηκε ο συσχετισμός με το φάρμακο.

Όταν συγχωρηγείται με ομεπραζόλη παρατηρείται μερικές φορές αναστρέψιμος αποχρωματισμός της γλώσσας και αλλοίωση της γεύσης. Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ήπια δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία. Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα π.χ. ζάλη, ίλιγγος, αγχωτική κατάσταση, αϋπνία, εφιάλτες, εμβοές, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις, ψύχωση και αποπροσωποποίηση. Δεν έχει όμως βεβαιωθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου.

Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλαριθρομυκίνη περιπτώσεις έκπτωσης της ακοής που συνήθως υποχώρησε με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης διαφοροποίηση του αισθητηρίου όσφρησης, συνήθως σε συνδυασμό με αλλοίωση της γεύσης.

Όπως και με άλλα μακρολίδια, σπάνια έχουν αναφερθεί με την κλαριθρομυκίνη επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, και torsades de pointes.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας, μερικές των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως υπογλυκαιμικά παράγωγα ή ινσουλίνη.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας και θρομβοκυττοπενίας.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γλωσσίτιδας, στοματίτιδας ή στοματικής μονιλίασης και αποχρωματισμός της γλώσσας κατά τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη. Επίσης περιπτώσεις αποχρωματισμού των δοντιών. Ο αποχρωματισμός είναι αναστρέψιμος μετά από οδοντιατρικό καθαρισμό.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές παγκρεατίτιδας και σπασμών.

Υπάρχουν αναφορές διάμεσης νεφρίτιδας που συνέπεσαν με τη χρήση της κλαριθρομυκίνης.

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 (βλέπε 4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ: κολχικίνη και 4.4 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

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 ανοσοκατασταλαμένους αυτούς ασθενείς, 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 BUN.

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 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.

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_3O στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-0-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,5.

Συμπληρωτικές Πληροφορίες

Το ελικοβακτηρίδιο πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) συσχετίζεται στενά με το πεπτικό έλκος. Στο έλκος δωδεκαδακτύλου, η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο πυλωρού ανέρχεται στο ποσοστό του 90%. Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου πυλωρού μειώνει σημαντικά τη συχνότητα υποτροπής του έλκους του δωδεκαδακτύλου και την ανάγκη μακροχρόνιας αντιεκκριτικής θεραπείας.

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα

Σε μια απόλυτα ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. Pylori*, έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 2 φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg 2 φορές ημερησίως και ομεπραζόλη 20 mg ημερησίως ή 20 mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή για 7 ημέρες ή κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες. Επετεύχθη εκρίζωση του *H. Pylori* στο 90% των ασθενών που έλαβαν την τριπλή

θεραπεία έναντι 60% των ασθενών που έλαβαν τη διπλή θεραπεία.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα

Σε 4 καλά ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. Pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολούθως ομεπραζόλη 40 mg (μελέτη A) ή 20 mg ημερησίως (μελέτες B, C & D) για επιπλέον 14 ημέρες. Σε κάθε ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν μόνο την ομεπραζόλη για 28 ημέρες. Στη μελέτη A διαπιστώθηκε εκρίζωση του *H. Pylori* σε ποσοστό πάνω από 80% στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη με ομεπραζόλη και μόνο σε ποσοστό 1% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο την ομεπραζόλη. Στις μελέτες B, C & D, το μέσο ποσοστό εκρίζωσης ήταν μεγαλύτερο από 70% στους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη, και μικρότερο από 1% στους ασθενείς που έλαβαν την ομεπραζόλη μόνο.

Σε κάθε μελέτη, κατά την παρακολούθηση των ασθενών 6 μήνες μετά τη θεραπεία, το ποσοστό υποτροπής υπήρξε σημαντικά μικρότερο στις ομάδες ασθενών υπό κλαριθρομυκίνη και ομεπραζόλη σε σύγκριση με τις ομάδες υπό ομεπραζόλη μόνο.

Άλλα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Η κλαριθρομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλα σχήματα θεραπείας για την εκρίζωση του *H. Pylori*, όπως:

- Clarithromycin με bismuth subsalicylate και ranitidine
- Clarithromycin με metronidazole και omeprazole ή lansoprazole
- η έρευνα συνεχίζεται και με άλλες δραστικές ουσίες σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη.

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 και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αερόβιων και αναερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) 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 pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*. Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

Έχει 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 *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως

περιγράφεται στα κεφάλαια ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

Αερόβιοι Gram – Θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
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 δε φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλοκόκκου 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 κάτωθι 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

Σπироχαίτες

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 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 δραστικότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-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* and *H. influenzae*. Αυτή η δραστικότητα 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 ζώνης 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).

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. Ευαίσθητος είναι όταν η MIC είναι ≤ 2

μg/ml του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι ≥ 8 μg/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 του 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%.

Τελικά, αυτή η αύξηση είναι αμελητέα και θα πρέπει να είναι μικρής κλινικής σημασίας εφόσον η κλαριθρομυκίνη χορηγείται στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα. Άρα η κλαριθρομυκίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί είτε παρουσία είτε απουσία τροφής.

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 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 των μελετών στα 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: Με 250 mg δύο φορές την ημέρα, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη 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, αντιστοίχως. Με 500 mg δύο φορές την ημέρα, η C_{max} της κλαριθρομυκίνης και 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν με την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C_{max} της κλαριθρομυκίνης και 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι της τάξεως των 2,7 με 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml αντιστοίχως. Σ' αυτή τη δοσολογία, ο χρόνος ημιζωής 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 ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής 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.

Κατά τη χορήγηση ως μονοθεραπείας στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε

τρεις δόσεις, η κλαριθρομυκίνη έδειξε σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μια μέση C_{max} και C_{min} μεγαλύτερη κατά 31% και 119% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν για τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις που είχε μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επίσης η AUC_{0-24} υπήρξε κατά 65% μεγαλύτερη με τη δοσολογία των 1500 mg σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg σε δύο δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του T_{max} και χρόνου ημίσειας ζωής της κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις.

Μετά τη χορήγηση σε ενήλικες εφ' άπαξ δόσεων από το στόμα 250 mg 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 % (συμπεριλαμβάνεται ένας ασθενής με μόνο ένα δείγμα κοπράνων που περιείχε 14,1%) 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 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 250 mg ανά 12ωρο		
Ιστός	Ιστός (mcg/g)	Ορός (mcg/ml)
Αμυγδαλή	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 μια 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-OH-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 σταθεροποιημένη 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 σοβαρή 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, ο χρόνος ημιζωής, η C_{max} και η C_{min} 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 (ΒΛΕΠΕ 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

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 υψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ότι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για τον 14-OH-μεταβολίτη. 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: Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στον ορό του αίματος και του 14-OH-μεταβολίτου σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση δοσολογίας των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις, ήταν 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 HIV λοιμώξεις και σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι τιμές C_{max} 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. Ο χρόνος ημιζωής 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 ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με τη γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

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 του χρόνου ημιζωής ήταν 2,1 h και 5,3h 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 του χρόνου ημιζωής και AUC_{0-24} της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC_{0-24} 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 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. 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα: Έγιναν μελέτες σε ποντικούς, επίμους, σκύλους και/ή πιθήκους με χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από μια εφ' άπαξ δόση μέχρι επανειλημμένες ημερήσιες χορηγήσεις επί 6 συνεχείς μήνες.

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας σε ποντικούς και επίμους έδειξαν μια περίπτωση θανάτου ενός επίμουσ αλλά κανένα θάνατο στα ποντίκια κατά τη χορήγηση από το στόμα 5 g/kg /B.Σ. Συνεπώς η μέση θανατηφόρος δόση ήταν πάνω από τα 5g/kg που είναι η μέγιστη δόση που είναι δυνατόν να χορηγηθεί.

Καμιά δυσμενής επίδραση δεν αποδόθηκε στην κλαριθρομυκίνη σε πιθήκους που έλαβαν 100 mg/kg την ημέρα επί 14 συνεχείς ημέρες ή 35 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις σε επίμους που έλαβαν 75 mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα, 35 mg/kg την ημέρα επί 3 μήνες ή 8 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες. Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη. Ανέχθηκαν 50 mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10 mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες χωρίς δυσμενείς επιδράσεις.

Στις τοξικές δόσεις τα κυριότερα κλινικά σημεία που παρατηρήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν: έμετοι, αδυναμία, μειωμένη κατανάλωση τροφής και αύξηση του βάρους σώματος, σιελόρροια, αφυδάτωση και υπερκινητικότητα. Δύο από τους 10 πιθήκους που έλαβαν 400 mg/kg την ημέρα απεβίωσαν την 8η ημέρα της θεραπείας. Μερικοί από τους πιθήκους που επέζησαν μετά από χορήγηση 400 mg/kg την ημέρα επί 28 ημέρες παρουσίασαν σε μερικές μεμονωμένες περιπτώσεις κίτρινες κενώσεις.

Το κύριο όργανο-στόχος στις τοξικές δόσεις σε όλα τα είδη των πειραματοζώων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότης σε όλα τα είδη διαπιστώθηκε με την πρόωρη αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα-γλουταμυλτρασφεράσης, και/ή της γαλακτικής δεϋδρογενάσης. Η διακοπή του φαρμάκου οδήγησε σε επάνοδο προς τις φυσιολογικές τιμές αυτών των συγκεκριμένων παραμέτρων.

Άλλα όργανα που προσεβλήθησαν αλλά σπανιότερα στις διάφορες μελέτες, ήταν το στομάχι, ο θύμος και άλλοι λεμφοειδείς ιστοί, καθώς και οι νεφροί. Επιπεφυκίτις και δακρύρροια παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους μετά από σχεδόν θεραπευτικές δόσεις. Στις μαζικές δόσεις των 400 mg/kg την ημέρα, μερικοί σκύλοι και πίθηκοι παρουσίασαν θολερότητα και/ή οίδημα του κερατοειδούς.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση: Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυς δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε επίμυς Wistar (με χορήγηση από το στόμα) και Sprague-Dawley (με χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως) μια 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 επίμυς 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 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg X 2). Οι ανωμαλίες αυτές δεν διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις 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 τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κύησης, 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 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 κλινική ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε επίμυς που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια θεραπευτική δόση στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

Μεταλλαξιγένεση: Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιγόνου 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 μεταλλαξιγόνο 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

Riclemed 250 mg/tab & 500mg/tab επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Πυρήνας δισκίου: Cellulose microcrystalline, silicon dioxide colloidal, croscarmellose sodium, polyvidone, stearic acid, talc purified, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Hypromellose, propylene glycol, sorbitan mono-oleate, vanilla flavor, titanium dioxide CI77891 E171, hyprollose, sorbic acid, quinoline yellow CI 47005 E104.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}$ C στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε διαφανές Blister PVC – Aluminium foil και περιέχονται σε κουτί από χαρτόνι των 12 δισκίων (Riclemed 250mg/tab) και των 21 δισκίων (Riclemed 500mg/tab) μαζί με την οδηγία χρήσεως.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 2106413160, Fax: 2106445375

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Riclemed 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 42319/25-9-2008

Riclemed 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 42321/25-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Riclemed 250 mg/tab επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 15-4-2004

Riclemed 500mg/tab επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 28-8-2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

24-10-2008