

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S.P.C.)

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ:** **GLARTIN**

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**

Κάθε δισκίο περιέχει 500mg Clarithromycin.

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

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

4.1. **Θεραπευτικές Ενδείξεις:**

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία των λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς όπως:

- Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της:
  - βρογχίτιδας
  - της πνευμονίας από την κοινότητα. Για τη θεραπεία της πνευμονίας από την κοινότητα χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί αντιβιοτικών (κυρίως β-λακτάμη με μακρολίδη). Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία.
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. 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 αποτελεσματικότητα της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, ερυσίπελας).
- Συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. Mycobacterium avium ή Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum και Mycobacterium kansasii).
- Εκρίζωση του Helicobacter pylori για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδακτύλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ' όσον χορηγείται σε συνδυασμό με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.
- Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

Η συνήθης συνιστώμενη δόση της κλαριθρομυκίνης **στις λοιμώξεις που ενδείκνυται, εκτός αυτών που αναφέρονται στη συνέχεια**, είναι ένα δισκίο των 250mg δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις

η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500mg 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 30ml/min, η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης μειώνεται στο ήμισυ δηλαδή 250mg μία φορά την ημέρα ή 250mg 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 500mg δεν 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 500mg 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 τον θεράποντα γιατρό.

#### **Δοσολογία στην εκρίζωση του Helicobacter pylori:**

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι τα ακόλουθα:

##### **Τριπλό θεραπευτικό σχήμα:**

Κλαριθρομυκίνη 500mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000mg δύο φορές την ημέρα και Ομεπραζόλη 20mg 2 φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

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

##### **Διπλό θεραπευτικό σχήμα:**

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

##### **Δοσολογία στις οδοντογενείς λοιμώξεις:**

250mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Η κλαριθρομυκίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια.

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

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

##### **Προειδοποιήσεις:**

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό με ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία.

Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη το C. difficile. Διάρροια σχετιζόμενη με το Clostridium difficile (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια

διάρροια έως θανατηφόρα κολίτιδα.

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

### **Προφυλάξεις:**

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

Η κλαριθρομυκίνη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Απαιτείται συνεπώς προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριου ή σοβαρού βαθμού και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση διαστήματος QT).

### **Κολχικίνη:**

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

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:**

### **Αντιαρρυθμικά**

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία), περιστατικά 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 συγχρηγόρηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

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

Η συγχρηγόρηση 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 συγχρηγομένου 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 περιορισμένο όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και/ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

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

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

### Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

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

### Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδουκτάσης

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

### Ομεπραζόλη

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

### Από του στόματος αντιπηκτικά

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

### Sildenafil, tadalafil και vardenafil

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

### Tolterodine

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

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

Όταν η μιδαζολάμη συγχωρηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από του στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συγχωρηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης.

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

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

#### Σιζαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades De Pointes). Δια τούτο να μην συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη (βλέπε παράγραφο 4.3.).

#### Τερφεναδίνη

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades De Pointes (βλέπε παράγραφο 4.3.). 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 παράγραφο 4.3.). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά την χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

#### 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. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλέπε παράγραφο 4.3.).

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

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

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

Ισχυροί επαγωγείς του συστήματος μεταβολισμού μέσω του P450 όπως τα efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH κλαριθρομυκίνης είναι διαφορετικές για φαρμακευτικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

#### Fluconazole

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

### Διγοξίνη

Η διγοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διγοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διγοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα 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.

### 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 αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλέπε παράγραφο 4.4.).

### Ζιδοβουδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενήλικους 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 δεν φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή dideoxyinosine.

### Ριτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500mg 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-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 60ml/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.

### **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 (500mg δύο φορές ημερησίως) με atazanavir (400mg μία φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μία αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μία μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-κλαριθρομυκίνη, με μία αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με

κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000mg ημερησίως δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

#### Itraconazole:

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μία αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη 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 (500mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200mg τρεις φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και  $C_{max}$  του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και  $C_{max}$  της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ritonavir. Όταν το saquinavir συγχωρηγείται με ritonavir, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ritonavir στην κλαριθρομυκίνη (βλέπε παράγραφο 4.4.).

#### **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 δεν συνιστάται, ιδιαίτερα κατά τους τρεις πρώτους μήνες της, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπεραντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες:**

Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη σε κλινικές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα (συχνές  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία Αλλοίωση γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια
		Ναυτία
		Κοιλιακό άλγος
		Δυσπεψία
		Έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

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

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαίσθηση Αποπροσανατολισμός Συγχυτική κατάσταση Αποπροσωποποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αϋπνία Περίεργα όνειρα



Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Αγευσία Ανοσμία Δυσγευσία Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ύλιγγος Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές <sup>1</sup>	Torsades de pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωσσίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <sup>2</sup>	Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ηπατική χολόσταση Ύκτερος χολοστατικός Ύκτερος ηπατοκυτταρικός Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens – Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Κνίδωση Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα διάμεση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηπατικά ένζυμα αυξημένα
<sup>1</sup> Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη.	
<sup>2</sup> Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και/ή συγχωρηγούμενα φάρμακα.	

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

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

#### 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 1000mg 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 1000mg κλαριθρομυκίνης την ημέρα παρουσίασαν σημαντική παθολογική αύξηση των SGOT και SGPT και παθολογική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών στις δύο αυτές δοσολογικές ομάδες παρουσίασαν επίσης αυξημένες τιμές ουρίας.

#### **4.9. Υπερδοσολογία:**

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 8gr κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, 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:** **ΚΩΔΙΚΟΣ ATC : J01FA09**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:**

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, προϊόν υποκατάστασης της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 6 με ομάδα CH<sub>3</sub>O στον λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-0-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλύτη στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,96.

#### **Συμπληρωματικές 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 δωδεκαδακτύλου και την ανάγκη μακροχρόνιας αντιεκκριτικής θεραπείας.

#### **Τριπλό θεραπευτικό σχήμα:**

Σε μία απόλυτα ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *H. Pylori*, έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με Κλαριθρομυκίνη 500mg 2 φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000mg 2 φορές ημερησίως και Ομεπραζόλη 20mg ημερησίως ή 20mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή για 7 ημέρες ή Κλαριθρομυκίνη 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40mg 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 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολούθως Ομεπραζόλη 40mg (μελέτη A) ή 20mg 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 το ποσοστό υποτροπής των ασθενών στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία 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 ή lansoprazole
- η έρευνα συνεχίζεται και με άλλες δραστικές ουσίες σε συνδυασμό με Κλαριθρομυκίνη.

#### Μικροβιολογία

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

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση *in vitro* εναντίον τόσο των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς όσο και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αερόβιων και αναερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log<sub>2</sub> 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 μη ζυμούντα τη λακτόζη Gram αρνητικά δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχτηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών *in vitro* και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στα κεφάλαια ΔΟΞΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

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

*Staphylococcus aureus* (όχι ανθεκτικός στην 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 δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δραστηριότητα της κλαριθρομυκίνης.

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

#### Ελικοβακτηρίδιο (Helicobacter Pylori)

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από την θεραπεία, απομονώθηκε H. pylori και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από την 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 δραστηριότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστηριότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

#### **Αερόβιοι Gram–Θετικοί μικροοργανισμοί**

Streptococcus agalactiae  
Streptococci (Group C, F, G)  
Viridans group streptococci

#### **Αερόβιοι Gram–Αρνητικοί μικροοργανισμοί**

Bordetella pertussis  
Pasteurella multocida

#### **Αναερόβιοι Gram–Θετικοί μικροοργανισμοί**

Clostridium perfringens  
Peptococcus niger  
Propionibacterium acnes

#### **Αναερόβιοι Gram–Αρνητικοί μικροοργανισμοί**

Bacteroides melaninogenicus

## **Σπιροχαίτες**

*Borrelia burgdorferi*

*Treponema pallidum*

## **Καμυλοβακτηρίδια**

*Campylobacter jejuni*

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14(R)-υδρόξυ-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από την μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H.influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστηριότητα.

Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε 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 ζώων με λοίμωξη. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *S.pyogenes* and *H.influenzae*. Αυτή η δραστηριότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1,6mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50mg/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 15mcg 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 δεν 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  $\leq 2\mu\text{g/ml}$  του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι  $\geq 8\mu\text{g/ml}$ .

## **5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:**

Η φαρμακοκινητική της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα έχει μελετηθεί διεξοδικά σε διάφορα είδη ζώων και σε ενήλικες και απεδείχθη ότι είναι μη γραμμική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη απορροφάται εύκολα και γρήγορα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως των 50%. Δεν διαπιστώθηκε συσσώρευση ή τροποποίηση του μεταβολισμού της σε κανένα είδος ζώων κατά τις πολλαπλές χορηγήσεις. Η λήψη τροφής λίγο πριν από τη χορήγηση αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλαριθρομυκίνης κατά 25%. 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 έως 4,5mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσης της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0mcg/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 έως 20.

**Υγιείς εθελοντές:** Με 250mg δύο φορές την ημέρα, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2–3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1mcg/ml για την κλαριθρομυκίνη και 0,6mcg/ml για τον 14–OH–μεταβολίτη.

Η βιολογική ημιπερίοδος ζωής για τη μητρική ουσία και τον μεταβολίτη είναι 3–4 ώρες και 5–6 ώρες, αντιστοίχως. Με 500mg 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  $C_{max}$  κλαριθρομυκίνης και 14–OH–κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι της τάξης των 2,7 με 2,9mcg/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 προφανής 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 την 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 1500mg την ημέρα σε τρεις δόσεις, η κλαριθρομυκίνη έδειξε σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μία μέση  $C_{max}$  και  $C_{min}$  μεγαλύτερη κατά 31% και 119% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν για τη δοσολογία των 1000mg την ημέρα σε δύο δόσεις που είχε μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επίσης η  $AUC_{0-24}$  υπήρξε κατά 65% μεγαλύτερη με τη δοσολογία των 1500mg σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000mg σε δύο δόσεις.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του  $T_{max}$  και του χρόνου ημίσειας ζωής της κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 1500mg την ημέρα σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000mg την ημέρα σε δύο δόσεις.

Μετά τη χορήγηση σε ενήλικες εφ' άπαξ δόσεων από το στόμα 250mg ή 1200mg 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%) αντιστοίχως.

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

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μία μελέτη συγκρίθηκε μία ομάδα υγιών εθελοντών με μία ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250mg 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-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 δεν 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 500mg, 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 τον βαθμό της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Όσο βαρύτερη ήταν η νεφρική ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (βλέπε παράγραφο 4.2.).

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μία μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500mg 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' ό,τι στην ομάδα των νεώτερων 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 1000mg 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 4mcg/ml, και 5 έως 10mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000mg 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 την γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Σύγχρονη χορήγηση με Ομεπραζόλη:

Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40mg εφάπαξ ημερησίως.

Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500mg 3 φορές ημερησίως και

σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και  $C_{min}$  ήταν της τάξεως των 3,8μg/ml και 1,8μg/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 2,1h και 5,3h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε Κλαριθρομυκίνη 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την Ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και  $AUC_{0-24}$  της Ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση  $AUC_{0-24}$  της Ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγησή της με Κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με την χορήγηση της Ομεπραζόλης μόνης. Κατά την 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 την χορήγηση Κλαριθρομυκίνης με placebo.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στην 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, μεσοπρόθεσμα και χρόνια τοξικότητα: Έγιναν μελέτες σε ποντικούς, επίμυς, σκύλους και/ή πιθήκους με χορήγηση κλαριθρομυκίνης από το στόμα. Η διάρκεια της χορήγησης κυμαινόταν από μία εφάπαξ δόση μέχρι επανειλημμένες ημερήσιες χορηγήσεις επί 6 συνεχείς μήνες.

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

Καμία δυσμενής επίδραση δεν αποδόθηκε στην κλαριθρομυκίνη σε πιθήκους που έλαβαν 100mg/kg την ημέρα επί 14 συνεχείς ημέρες ή 35mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις σε επίμυς που έλαβαν 75mg/kg την ημέρα επί 1 μήνα, 35mg/kg την ημέρα επί 3 μήνες ή 8mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες.

Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη. Ανέχθηκαν 50mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4mg/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 400mg/kg την ημέρα απεβίωσαν την 8<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας. Μερικοί από τους πιθήκους που επέζησαν μετά από χορήγηση 400mg/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 πειραματόζωων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότης σε όλα τα είδη διαπιστώθηκε με την πρόωγη αύξηση των συγκεντρώσεων της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα-γλουταμυλτρασφεράσης, και/ή της γαλακτικής δευδρογενάσης. 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 400mg/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 150–160mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυς δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στον 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) μία μελέτη σε λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας και μία μελέτη σε κυνομολόγους πιθήκους έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεν έχει τερατογενετική επίδραση. Μόνο σε μία συμπληρωματική μελέτη σε επίμυς Sprague–Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μία 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 (500mg 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 20<sup>η</sup> 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 την μέγιστη συνήθη ημερήσια δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές την μέγιστη κλινική ημερήσια δόση στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μία μελέτη Τμήματος 1 σε επίμυς που έλαβαν μέχρι και 500mg/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 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 25mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

### **6.1. Ποιοτική σύνθεση σε έκδοχα:**

Croscarmellose sodium, Pregelatinised maize starch, Silicon dioxide colloidal, Cellulose microcrystalline, Povidone, Stearic acid, Magnesium stearate.

#### Υλικά επικάλυψης:

Hypromellose, Propylene glycol, Sorbitan monooleate, Titanium dioxide, Vanillin, Sorbic acid.

6.2. Ασυμβατότητες: Καμία γνωστή.

6.3. Χρόνος ζωής: 36 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:**

Δεν απαιτούνται. Να φυλάσσεται σε συνθήκες περιβάλλοντος ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ), στη συσκευασία του εμπορίου.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

Blister από αδιαφανές PVC–PVDC/Aluminium foil. Κάθε κουτί περιέχει τρία blisters των 7 δισκίων.

**6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη:**

Καμία ειδική οδηγία ή υποχρέωση.

**6.7. Επωνυμία και διεύθυνση του υπεύθυνου της άδειας κυκλοφορίας:**

BIOMEDICA – CHEMICA A.E.  
(Γ. Λύρα 25 - Πάροδος Αγ. Φανουρίου  
45 64 Κάτω Κηφισιά  
Τηλέφωνα : 210 6200704 – 5  
Fax : 210 6200706)

7. **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** 42819

8. **Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας:** 28-08-2003

9. **Ημερομηνία μερικής ανασθεώρησης του κειμένου :** 09/2011

–