

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**LARITHRO**

Σκόνη για διάλυμα προς έγχυση

Clarithromycin 500 mg/vial

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LARITHRO

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

CLARITHROMYCIN 500 MG/VIAL

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο λυόφιλο για ενδοφλέβια έγχυση 500 mg/Vial

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το CLARITHROMYCIN I.V. ενδείκνυται όταν απαιτείται παρεντερική θεραπεία στην αντιμετώπιση ευαίσθητων μικροοργανισμών στις ακόλουθες παθήσεις:

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

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης**

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

Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

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

Η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες με γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ. *M. avium*, *M. Intracellulare*, *M. Chelonae*, *M. Fortuitum*) είναι 1000 mg ημερησίως σε δύο ίσες δόσεις. Η συνιστώμενη δόση στα παιδιά είναι 15-30 mg/kg βάρους την ημέρα σε δύο δόσεις. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά.

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

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται στο ½ της κανονικής συνιστώμενης δόσης.

#### **4.3. Αντενδείξεις**

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

Αντενδείκνυται η σύγχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη (Βλέπε ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ)

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

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

##### Προφυλάξεις

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

Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολινδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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 3A. Αυτός είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που προσδιορίζει αλληλεπιδράσεις πολλών φαρμάκων. Ο μεταβολισμός αυτών των φαρμάκων μέσω αυτού του συστήματος μπορεί να ανασταλλεί με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και μπορεί να συνοδεύεται από αυξήσεις των επιπέδων τους στον όρο.

Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίση, κυκλοσπορίνη, δυσοπουραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, λοβαστατίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, σιμβαστατίνη, tacrolimus, τερφεναδίνη, τριαζολάμη, και βινπλαστίνη.

Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν την φαινοτοΐνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

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

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύλωσης με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και αναστολέων ρεδοукτάσης 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 μην συγχωρηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά.

Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη.

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν τον 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 μαρμαρύγη και Torsades de Pointes (βλέπε ANTENΔΕΙΞΕΙΣ).

Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης το διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικώς ανιχνεύσιμες επιδράσεις. (βλέπε ANTENΔΕΙΞΕΙΣ).

Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά την χορήγηση astemizole σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

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

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

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

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

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

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

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

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

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

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

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

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομυκίνης από στόματος που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, εμετοί 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 συσχετιστεί με σοβαρή υποκείμενη νόσο ή και με άλλη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή

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

Όταν συγχρηγείται 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 χορήγησης του φαρμάκου.

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

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

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

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας και θρομβοκυττοπενίας.

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

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές παγκρεατίτιδας και σπασμών.

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

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

Στους ασθενείς με καταστολή του ανοσοποιητικού από AIDS ή από 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 την 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, εμετοί, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία και ξηροστομία.

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

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ****5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολίδιο 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 A. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό της βάρος είναι 747,5 και ο μοριακός της τύπος: C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιβακτηριδιακή της δράση από την σύνδεση της με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων βακτηριδίων, αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση 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 αεροβίων και αναεροβίων 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 στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*.

Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών. Τα δεδομένα in vitro δείχνουν ότι τα στελέχη *enterobacteriaceae* και *pseudomonas* καθώς και άλλα gram αρνητικά non-lactose επωαζόμενα 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*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Listeria monocytogenes*

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Legionella pneumophila*

Άλλοι Μικροοργανισμοί

*Mycoplasmata pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

*Chlamydia trachomatis*

Μυκοβακτηρίδια

*Mycobacterium chelonae*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycobacterium avium complex* (MAC) που αποτελείται από:

- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium intracellulare*

Η παραγωγή β-λακταμάσης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δραστηριότητα της κλαριθρομυκίνης.  
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλοκκόκου 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 στοιχεία *in vitro* είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει *in vitro* δραστηριότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι 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*

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

*Clostridium perfringens*



## **LARITHRO**

---

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

*Bacteroides melaninogenicus*

Σπироχαιτές

*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. 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 συνεργιστική δράση *in vitro* και *in vivo* στον *H. Influenzae* αναλόγως των βακτηριδιακών στελεχών.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα 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. Influenza*. Αυτή η δραστηριότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μια ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1,6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

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

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου «ευαίσθητος», σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός θεωρείται ανταποκρινόμενος στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός «ανθεκτικός» σημαίνει ότι δεν θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να αποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός «μετρίως ευαίσθητο» (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός

θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις. Ευαίσθητος είναι όταν η MIC είναι  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ .

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα έχει μελετηθεί διεξοδικά σε διάφορα είδη ζώων και σε ενήλικες και απεδείχθη ότι είναι μη γραμμική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη απορροφάται εύκολα και γρήγορα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως των 50%. Δεν διαπιστώθηκε συσσώρευση ή τροποποίηση του μεταβολισμού της σε κανένα είδος ζώων κατά τις πολλαπλές χορηγήσεις. Η λήψη τροφής λίγο πριν από την χορήγηση, αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα της κλαριθρομυκίνης κατά 25%  
In vitro: Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 ως 4,5  $\text{mcg/ml}$ . Η μείωση της δέσμησης της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0  $\text{mcg/ml}$  μπορεί να ερμηνεύεται ως κορεσμός των σημείων δέσμησης. 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/P) έφθασε 10 ως 20

Υγιείς εθελοντές : Σε μια κλινική μελέτη σε εθελοντές η κλαριθρομυκίνη I.V. χορηγήθηκε σε δόσεις των 75, 125, 250, ή 500  $\text{mg}$  σε διάλυμα 100  $\text{ml}$  για 30 λεπτά και σε δόσεις 500, 750 ή 1000  $\text{mg}$  σε διάλυμα 250  $\text{ml}$  για 60 λεπτά. Η μέση ανώτερη συγκέντρωση ( $C_{\text{max}}$ ) της κλαριθρομυκίνης κυμάνθηκε από 5,16  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500 $\text{mg}$  μέχρι 9,40 $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 100 $\text{mg}$  (έγχυση 60 λεπτών). Η μέση ανώτερη συγκέντρωση ( $C_{\text{max}}$ ) του 14-OH μεταβολίτη κυμάνθηκε από 0,66  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 500  $\text{mg}$  μέχρι 1,06  $\mu\text{g/ml}$  μετά από δόση 1000  $\text{mg}$  (έγχυση 60 λεπτών)

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

## **LARITHRO**

---

14,76 h.µg/ml μετά από δόση 1000mg (έγχυση 60 λεπτών).

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

Σε αυτή τη μελέτη η μέση τιμή της συγκέντρωσης της κλαριθρομυκίνης (C<sub>max</sub>) σε σταθερή κατάσταση αυξήθηκε από 5,5, µg/ml μετά από δόση 500 mg σε 8,6 µg/ml μετά από δόση 750 mg. Η μέση τελική ημίσεια ζωή ήταν 5,3 ώρες μετά από έγχυση δόσης 500 mg για περίοδο 60 λεπτών και 4,8 ώρες μετά από δόση 750 mg για 60 λεπτά.

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

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

Με 500 mg δύο φορές την ημέρα από στόματος, η C<sub>max</sub> της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν με την πέμπτη δόση. Μετά την πέμπτη και την έβδομη δόση η C<sub>max</sub> κλαριθρομυκίνης και 14-OH κλαριθρομυκίνης σε σταθερή κατάσταση είναι της τάξης των 2,7 με 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml αντιστοίχως. Σε αυτή τη δοσολογία η ημιζωή της μητρικής ουσίας είναι 4,5 με 4,8 ώρες και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης είναι 6,9 με 8,7 ώρες. Σε σταθερή κατάσταση, οι στάθμες της 14-OH-κλαριθρομυκίνης δεν αυξάνονται κατ' ανάλογο τρόπο με την άυξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης ενώ η φαινομενική ημιζωή τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του υδροξυλιώμενου 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 σε αυτές τις υψηλές δοσολογίες.

Ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα ήταν το επιμερές 14(R)-OH-κλαριθρομυκίνη με υψηλότερα επίπεδα της τάξεως των 0.5 µg/ml και 1.2 µg/ml μετά από του στόματος δόσεις 250 και 1200 mg αντίστοιχα. Μετά την χορήγηση από στόματος εφάπαξ δόσεων 250 ή 1200 mg η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα αντιστοιχεί στο 37.9% της μικρότερης δόσης και στο 46.0% της μεγαλύτερης. Η αποβολή της κλαριθρομυκίνης από τα κόπρανα είναι 40.2 και 29.1% 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 ως 2% των αντιστοιχών επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοιχών συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

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

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

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

Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιζωή, η C<sub>max</sub> και η C<sub>min</sub> καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβόιτου 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 {Βλ. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης}

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μία 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' ό,τι 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 συσχετίσθηκε με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης. Από τα αποτελέσματα αυτά συμπεραίνεται ότι η χορήγηση της κλαριθρομυκίνης τροποποιείται μόνο σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και όχι με την ηλικία τους καθ' εαυτή.

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

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

Σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV και σε σταθερή κατάσταση, οι τιμές C<sub>max</sub> κυμάνθηκαν μεταξύ 2 και 4 mcg/ml, και 5 έως 10 mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000 mg την ημέρα που χορηγήθηκαν σε δύο δόσεις. Η ημιζωή παρουσίασε αυξητική τάση στις μεγαλύτερες αυτές δόσεις σε σύγκριση με αυτήν 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.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια**

#### Οξεία τοξικότητα

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

Η αυτοψία και οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις των επιζώντων ποντικών της μελέτης όπου διαπιστώθηκε μια LD50 των 184 mg/kg δεν έδειξε αλλαγές συσχετιζόμενες με τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης IV. Όμως στις άλλες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους υπήρξαν εμφανή ευρήματα πνευμονικού οιδήματος με σημεία διάχυτου σκούρου κόκκινου αποχρωματισμού των πνευμονικών λοβών σε μερικά ζώα που πέθαναν άμεσα. Παρόλο που η χορήγηση του φαρμάκου είχε παρόμοια αποτελέσματα και στους ποντικούς και στους αρουραίους, ήταν περισσότερο τοξική στους αρουραίους. Ο ακριβής μηχανισμός τοξικότητας δεν μπόρεσε να προσδιορισθεί. Παρόλο που τα σημεία οξείας τοξικότητας έδειξαν αντίδραση από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα εμφανή ευρήματα της νεκροψίας έδειξαν αλλαγές στους πνεύμονες σε μερικούς ποντικούς και αρουραίους.

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

| Ουσία                          | LD50 (mg/kg) |
|--------------------------------|--------------|
| Μητρική ουσία                  | 184 και 227  |
| Μεταβολίτης M1 (desmethyl)     | 200          |
| Μεταβολίτης M4 (descladinosyl) | 256          |
| Μεταβολίτης M5 (isohydroxy)    | 337          |

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

#### Οξύς φλεβικός ερεθισμός

Τα διαλύματα κλαριθρομυκίνης I.V. αξιολογήθηκαν για πιθανή αιτία ερεθισμού στις επιφανειακές φλέβες αυτιού κουνελιών. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση εφάπαξ δόσεως πολύ υψηλών συγκεντρώσεων (7.5 έως 30 mg βάση/ml) ήταν μετρίως ερεθιστικές.

**Υποξεία τοξικότητα**

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

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

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

**Εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους**

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

**Εμβρυοτοξικότητα στα κουνέλια**

Σε ομάδες ζευγαρωμένων κουνελιών δόθηκε κλαριθρομυκίνη βάση ενδοφλεβίως σε δόσεις 3, 10 και 30 mg/kg/ημέρα. Ένα θηλυκό στο οποίο χορηγήθηκε δόση 3 mg/kg/ημέρα πέθανε την 29η ημέρα της κύησης. Παρατηρήθηκε φλεβικός ερεθισμός στις ομάδες ελέγχου και στις ομάδες υπό θεραπεία. Η εμφάνιση και η σοβαρότητα του ερεθισμού συσχετίστηκαν άμεσα με

την συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα χορήγησης. Συμπτώματα τοξικότητας στη μητέρα εμφανίσθηκαν σε δόσεις 30 mg/kg/ημέρα (μείωση βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής). Η συχνότητα των αποβολών στην ομάδα θεραπείας με 30 mg/kg/ημέρα ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου, αλλά όλα τα αποβληθέντα έμβρυα βρέθηκαν κατά το πλείστον φυσιολογικά. Οι ατοξικές δόσεις για τη μητέρα και το έμβρυο ήσαν αντίστοιχα 10 και 30 mg/kg/ημέρα.

Εμβρυοτοξικότητα στους πιθήκους

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

Μεταλλαξιγένεση

Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων:**

Lactobionic acid, Sodium Hydroxide.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3. Διάρκεια ζωής ετοιμού προϊόντος**

36 μήνες πριν ανοιχθεί ο περιέκτης. Μετά την ανασύσταση διατηρείται 48 ώρες εφόσον φυλαχθεί η θερμοκρασία 5°C ή 24 ώρες εφόσον φυλαχθεί σε θερμοκρασία 25°C.

Μετά την τελική αραιώση διατηρείται 48 ώρες στους 5°C ή 6 ώρες στους 25°C.



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

Τα άθικτα φιαλίδια Clarithromycin I.V. φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30οC και προστατευμένα από το φως.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 500 mg λυοφιλοποιημένης σκόνης κλαριθρομυκίνης.

**6.6. Οδηγίες για τη χρήση / διακίνηση**

Το τελικό διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται ως εξής:

1. Παρασκευάζεται το αρχικό διάλυμα Clarithromycin I.V. με προσθήκη 10 ml «αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος» στο φιαλίδιο 500 mg σκόνης. Χρησιμοποιείται μόνο «αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ» διότι άλλοι διαλύτες μπορεί να προκαλέσουν ίζημα κατά την ανασύσταση. Να μη χρησιμοποιούνται διαλύτες που περιέχουν συντηρητικά ή ανόργανα άλατα. Σημείωση: όταν γίνεται ανασύσταση του προϊόντος όπως περιγράφεται παραπάνω, το τελικό διάλυμα περιέχει αποτελεσματικό αντιμικροβιακό συντηρητικό: κάθε ml περιέχει 50 mg κλαριθρομυκίνης.

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος για 48 ώρες στους 5οC και για 24 ώρες στους 25οC. Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2ο-8οC, εκτός εάν η ανασύσταση / διάλυση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

2. Το προϊόν που προκύπτει από την ανασύσταση (500 mg σε 10 ml 'ενεσίμου ύδατος') προστίθεται σε τουλάχιστον 250 ml ενός από τα παραπάνω διαλύματα πριν από τη χορήγηση.

Δεξτρόζη 5% σε διάλυμα Ringer, δεξτρόζη 5%, Lactated Ringer's, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0.3%, normosol-M σε δεξτρόζη 5%, normosol-R σε δεξτρόζη 5%, δεξτρόζη 5% σε χλωριούχο νάτριο 0,45% και χλωριούχο νάτριο 0.9%

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος για 48 ώρες στους 5οC και για 6 ώρες στους 25οC. Από μικροβιολογικής άποψης το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2ο-8ο C, εκτός εάν η ανασύσταση / διάλυση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

Δεν πρέπει να προστίθεται κανένα φάρμακο ή χημική ουσία στο διάλυμα Clarithromycin I.V. εάν δεν έχει ελεγχθεί προηγουμένως η επίδραση της προσθήκης στη χημική ή φυσική

σταθερότητα του διαλύματος.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

45665/18-9-2009