

Macladin®

Clarithromycin

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250 mg/5ml

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Macladin®.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 5 ml εναιωρήματος περιέχουν 250 mg Clarithromycin.

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

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 κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία).
2. Λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα).
3. Οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα.
4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα).
5. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις οφειλόμενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά είναι 15 mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500 mg την ημέρα σε όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο που ενέχεται και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

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

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
16 kg	2,5 ml (125 mg)	2
20 kg	3 ml (150 mg)	2
30 kg	4 ml (200 mg)	2
40 kg	5 ml (250 mg)	2

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml.

Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια

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

Δοσολογία σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

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

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

Ενδεικτικές δοσολογίες ανά kg βάρους σώματος σε παιδιά με AIDS άνω των 20 μηνών:

<u>Σωματικό βάρος</u>	<u>Δόση*</u>	<u>Αριθμός δόσεων</u>
10 kg	1,5-3 ml (75-150 mg)	2
15 kg	2-4 ml (100-200 mg)	2
20 kg	3-6 ml (150-300 mg)	2
30 kg	4-8 ml (200-400 mg)	2
40 kg	5-10 ml (250-500 mg)	2

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml.

4.3 Αντενδείξεις

Το παιδιατρικό εναιώρημα Macladin® αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν ασεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (Βλέπε 4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Σχεδόν με όλα τα αντιβιοτικά, περιλαμβανομένων και των μακρολιδίων, έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτις που κυμαίνεται από ήπια έως επικίνδυνη για τη ζωή.

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

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

Προφυλάξεις

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή χρειάζεται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ως βαριά νεφρική ανεπάρκεια 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 στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

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 P4503A4. 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), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη. Φάρμακα που αλληλεπιδρούν με παρόμοιους μηχανισμούς μέσω άλλων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν τη φαινοτοΐνη, 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 κλαριθρομυκίνη και/ή με την κλαριθρομυκίνη σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύλωσης με ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και αναστολέων ρεδοκτάσης HMG-CoA, π.χ. λοβαστατίνης, 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 συγχορηγείται η σιζαπρίδη με τα φάρμακα αυτά. Έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες εκδηλώσεις σε ασθενείς που έπαιρναν συγχρόνως κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη (βλέπε 4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ).

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). Μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση των όξινων μεταβολιτών της τερφεναδίνης στο διπλάσιο ή στο 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) περιστασιακά 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 διγοξίνης στον ορό σε ασθενείς που έπαιρναν δισκία κλαριθρομυκίνης και διγοξίνης ταυτόχρονα. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα 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 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 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 ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση 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 1 g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

4.6. Κύηση και γαλουχία

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

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η εικόνα ασφάλειας της παιδιατρικής μορφής είναι παρόμοια με αυτήν του δισκίου των 250 mg που προορίζεται για ενήλικες. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί αφορούσαν το γαστρεντερικό σύστημα π.χ. διάρροια, έμετοι, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία και ναυτία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν 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.

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, ανησυχία, αϋπνία, εφιάλτες, εμβοές, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις, ψύχωση και αποπροσωποποίηση. Δεν έχει όμως επιβεβαιωθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου.

Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της 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.

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.

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.

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

Υπάρχουν μεμονωμένες 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 ανοσοκατασταλμένα παιδιά

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.

Περιορισμένος αριθμός παιδιών με AIDS έχει νοσηλευθεί για μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, με το παιδιατρικό εναιώρημα. Εξαιρουμένων αυτών των συμπτωμάτων που οφείλονταν στην ίδια την κατάσταση των παιδιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν: εμβοές, απώλεια της ακοής, έμετοι, ναυτία, κοιλιακά άλγη, πορφυρικό εξάνθημα, παγκρεατίτις και αυξημένη τιμή αμυλάσης. Η αξιολόγηση των εργαστηριακών παραμέτρων σε αυτούς τους ασθενείς, πραγματοποιήθηκε αποκλείοντας τις ακραίες παθολογικές τιμές (δηλαδή τις πολύ υψηλές ή τις πολύ χαμηλές τιμές) για τη συγκεκριμένη παράμετρο. Με βάση τα κριτήρια αυτά, ένα παιδί με AIDS που ελάμβανε <15 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, παρουσίασε σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης. Στους ασθενείς που ελάμβαναν 15 έως <25 mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, αναφέρθηκε μία περίπτωση σοβαρής αύξησης SGPT και αύξησης BUN και σημαντικής μείωσης αιμοπεταλίων. Δεν αναφέρθηκαν καμία από τις προηγούμενες εργαστηριακές διαταραχές στους ασθενείς που ελάμβαναν τη μέγιστη δόση των ≥ 25 mg/kg την ημέρα.

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 ασκεί την αντιμικροβιακή της δράση συνδεδεμένη με τις ριβοσωμιακές υπομονάδες 50S των ευαίσθητων μικροβίων και καταστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη έχει δείξει άριστη δράση in vitro εναντίον και των βακτηριδιακών στελεχών αναφοράς και αυτών που απομονώνονται κατά την κλινική πράξη. Είναι πολύ δραστική εναντίον μεγάλης ποικιλίας αεροβίων και αναεροβίων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) 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*, *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 περισσοτέρων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών in vitro και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στα κεφάλαια 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ και 4.1 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

Σπιροχαίτες

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια *Campylobacter jejuni*

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

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης ζώων. Αποδείχθηκε, για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* και *H. influenzae*. Αυτή η δραστηριότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1,6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου 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.

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 ευαίσθητος» (ή ενδιάμεσος) σημαίνει ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι αμφίβολο ή ότι ο μικροοργανισμός θα μπορούσε να είναι ευαίσθητος σε μεγαλύτερες δόσεις.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Η μελέτη μίας δόσεως σε ενήλικες έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστου ήταν 250 mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόνως με την τροφή οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης, αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης.

Συγκριτικά, η C_{max} , AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg x h/ml και 3,7 ώρες, ενώ για το δισκίο (νήστεως) ήταν αντίστοιχα 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg x h/ml και 3,3 ώρες.

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

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

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

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

χορηγουμένων δόσεων των 250 mg ή 500 mg ανά 12ωρο.

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

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

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν ανάγκη αντιβιοτικής θεραπείας από το στόμα, η κλαριθρομυκίνη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα με φαρμακοκινητική συμπεριφορά που συμφωνούσε με τα προηγούμενα αποτελέσματα της χρήσης του ίδιου εναιωρήματος σε ενήλικες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαίρεση μικρή μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που καταγράφησαν μετά την 9^η δόση την 5^η ημέρα της θεραπείας ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: C_{max} 4,60 mcg/ml, AUC 15,7 mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη ήταν: 1,64 mcg/ml, 6,69 mcg x h/ml και 2,7 ώρες αντίστοιχα.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2,2 ώρες και 4,3 ώρες για τη μητρική ουσία και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα.

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

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 σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτη 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 βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

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

Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιπερίοδος ζωής, 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 (Βλέπε 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

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 από 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 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 καθαυτή.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*: Οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση συνήθων δόσεων σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV (δισκία στους ενήλικες και εναιώρημα στα παιδιά) ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε υγιή άτομα. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στις συνήθεις δόσεις.

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

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

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Μία προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μερικοί από αυτούς ήταν HIV

οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μία ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνισίνη. Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7,5, 15 ή 30 mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις.

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

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

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

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

Σύγχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη: Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500 mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές της C_{max} και C_{min} ήταν της τάξεως των 3,8 μg/ml και 1,8 μg/ml αντίστοιχα. Επίσης, οι μέσες τιμές της AUC_{0-8} της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9 μg x h/ml, του T_{max} και του χρόνου ημιζωής ήταν 2,1 h και 5,3 h αντίστοιχα.

Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40 mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση 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 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. Έξι ώρες μετά τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο γαστρικό ιστό υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και ομεπραζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

Δεν παρατηρήθησαν μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ιστολογικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με τη θεραπεία. Η δοσολογία των 150 mg/kg/ημέρα άσκησε ελαφρά

τοξικότητα στους αρουραίους και ως μη τοξική καθορίστηκε η δοσολογία των 50 mg/kg/ημέρα.

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

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

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

Μόνο σε μία συμπληρωματική μελέτη σε αρουραίους 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 κατά 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δε διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις κατά 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστώνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον, παρά καθαυτή τερατογενετική επίδραση.

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

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

Μεταλλαξιογένεση; Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο

και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμύων (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25 mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50 mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων: Carbopol 974P, Polyvinylpyrrolidone K-90, Hydroxypropylmethyl cellulose HPMC-P-55, Talc, Castor oil, Sucrose, Titanium dioxide E171 CI77891, Silicon dioxide colloidal, Xanthan gum, Orange essence 17676, Methylparaben E218.

6.2. Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής: Μετά την ανασύσταση, το παιδιατρικό εναιώρημα Macladin® διατηρείται για 14 ημέρες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C. Μετά την προσθήκη νερού το παιδιατρικό εναιώρημα Macladin® φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

TARGET PHARMA ΕΠΕ, Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα, Τηλ.: 210.5224830, Φαξ: 210.5224838, e-mail: info@targetpharma.gr, www.targetpharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 62582/06/26-07-2007.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 25-09-2006.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 15 Απριλίου 2011.