

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (S.P.C)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ELIBEN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg Clarithromycin

Για τα έκδοχα βλ. λήμμα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία)
2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις)
3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας)
4. Συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφειλόμενων σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* και *Mycobacterium kansasii*).
5. Εκρίζωση του *Helicobacter Pylori* για την αντιμετώπιση του έλκους του δωδεκαδάκτυλου και πρόληψη των υποτροπών του, εφ' όσον χορηγείται με αναστολείς της γαστρικής έκκρισης.
6. Οδοντογενείς λοιμώξεις, ως φάρμακο δεύτερης επιλογής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Η περιεκτικότητα των δισκίων 250 και 500 mg δε χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια

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

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

Σε 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 ιατρό.

Δοσολογία στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα είναι τα ακόλουθα:

Τριπλό θεραπευτικό σχήμα:

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

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

Διπλό θεραπευτικό σχήμα:

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

Δοσολογία στις Οδοντογενείς Λοιμώξεις

250 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

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

τη ζωή του ασθενούς.

Προφυλάξεις

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

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

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

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το κυτόχρωμα P450

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η κλαριθρομυκίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A του ηπατικού κυτοχρώματος 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, παράγωγη 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.

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ($p < 0.05$) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία κατά τη σύγχρονη χορήγησή τους με την κλαριθρομυκίνη.

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

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύλωσης με ταυτόχρονη χορήγηση

κλαριθρομυκίνης και αναστολέων ρεδουκτάσης HMG-CoA, 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 TORSADE 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 (βλ. 4.3 Αντενδείξεις).

Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολίδια τροποποιούν το μεταβολισμό της τερφεναδίνης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τερφεναδίνης, η οποία έχει περιστασιακά συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και Torsades de Pointes (βλέπε 4.3 ANTENΔΕΙΞΕΙΣ). Μία μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη σε μορφή δισκίων χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στο διπλάσιο ή το τριπλάσιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικώς ανιχνεύσιμες επιδράσεις. (Βλέπε 4.3 ANTENΔΕΙΞΕΙΣ).

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

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία), 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.

Εργοταμίνη/διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχωρήγηση 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 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 zidovudine σε ενηλίκους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της zidovudine σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της zidovudine όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η zidovudine λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες. Η παρενέργεια αυτή δεν φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με zidovudine ή dideoxyinosine.

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200 mg ritonavir κάθε 8 ώρες και 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αναστολή του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C_{max} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η C_{min} κατά 182% και η AUC κατά 77% κατά τη σύγχρονη χορήγηση με ritonavir. Παρατηρήθηκε μία 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 παρατείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα: Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ritonavir.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλαριθρομυκίνης που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα, δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Όπως και με όλα τα μακρολίδια, με την κλαριθρομυκίνη έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και

ηπατοκυτταρική ή/και χολοστατική βλάβη, συνοδευόμενη ή όχι με ίκτερο. Αυτή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή αν και συνήθως αναστρέψιμη. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας έχουν συσχετισθεί με σοβαρή υποκείμενη νόσο ή και με άλλη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή.

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

Όταν συγχορηγείται 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, αγγωτική κατάσταση, αϋπνία, εφιάλτες, εμβοές, σύγχυση, αποπροσανατολισμός παραισθήσεις, ψύχωση και αποπροσωποποίηση. Δεν έχει όμως βεβαιωθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης με τη χορήγηση του φαρμάκου.

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

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

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

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας και θρομβοκυττοπενίας.

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

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές παγκρεατίτιδας και σπασμών.

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

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

Δυσμενείς ενέργειες σε ανοσοκατασταλαμένους 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 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 και 2000 mg κλαριθρομυκίνης ημερησίως ήταν: ναυτία, έμετοι, αλλοίωση της γεύσης, κοιλιακά άλγη, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αύξηση της SGOT και της SGPT. Αναφέρθηκαν σπανιότερα δύσπνοια, αϋπνία και ξηροστομία.

Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αυτούς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση των 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

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης έλαβε 8 γρ. κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε ψυχικές διαταραχές, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαιμία και υποξαιμία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με υπερβολικές δόσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει ακόμα απορροφηθεί και με υποστηρικτικά μέτρα. Όπως και με τα άλλα μακρολίδια, η στάθμη της κλαριθρομυκίνης στον ορό δεν επηρεάζεται σημαντικά από την αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01FA09

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, προϊόν υποκατάστασης της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 6 με ομάδα CH₃O στον λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-0-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,5.

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 από το έλκος δωδεκαδακτύλου μειώνει σημαντικά τη συχνότητα υποτροπής του 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 500 mg 2 φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με Αμοξικιλίνη 1000 mg 2 φορές ημερησίως και Ομεπραζόλη 20 mg ημερησίως ή 20 mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες ή για 7 ημέρες ή Κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες. Επετεύχθη εκρίζωση του *H. Pylori* στο 90% των ασθενών που έλαβαν την τριπλή θεραπεία έναντι 60% των ασθενών που έλαβαν την διπλή θεραπεία.

Διπλό θεραπευτικό σχήμα: Σε 4 καλά ελεγχόμενες διπλές τυφλές μελέτες, ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος με επιβεβαιωμένη λοίμωξη του *H. Pylori* έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με Κλαριθρομυκίνη 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολούθως Ομεπραζόλη 40 mg (μελέτη Α) ή 20 mg ημερησίως (μελέτες Β, C & D) για επιπλέον 14 ημέρες. Σε κάθε ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς έλαβαν μόνο την Ομεπραζόλη για 28 ημέρες.

Στη μελέτη Α 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 Β, C & D, το μέσο ποσοστό εκρίζωσης ήταν μεγαλύτερο από 70% στους ασθενείς που έλαβαν Κλαριθρομυκίνη σε συνδυασμό με την Ομεπραζόλη, και μικρότερο από 1% στους ασθενείς που έλαβαν την Ομεπραζόλη μόνο. Σε κάθε μελέτη, κατά την παρακολούθηση των ασθενών 6 μήνες μετά τη θεραπεία, το ποσοστό υποτροπής υπήρξε σημαντικά μικρότερο στις ομάδες ασθενών υπό Κλαριθρομυκίνη και Ομεπραζόλη σε σύγκριση με τις ομάδες υπό Ομεπραζόλη μόνο.

Άλλα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:

Η Κλαριθρομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλα σχήματα θεραπείας για την εκρίζωση του *H. pylori* όπως:

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

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιβακτηριδιακή της δράση από 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 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_2 δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila* και *Mycoplasma pneumoniae*. Στοιχεία *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η Κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών.

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

Τα δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι τα στελέχη *enterobacteriaceae* και *pseudomonas* καθώς και άλλα gram αρνητικά 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 (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 δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα 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 τη 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 σημαντικότητα είναι άγνωστη. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

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

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Αναερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides melaninogenicus

Σπироχαίτες

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

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

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοίμωξης ζώων. Αποδείχθηκε για παράδειγμα, δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε συστηματική λοίμωξη ποντικού, σε υποδόριο απόστημα ποντικού και σε αναπνευστικές λοιμώξεις ποντικού οφειλόμενες σε *S.Pneumoniae*, *S. Aureus*, *S.Pyogenes* and *H.Influenza*. Αυτή η δραστικότητα 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.

Test ευαισθησίας: Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου ζώνης δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηριδίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15 mcg κλαριθρομυκίνης για τις δοκιμασίες ευαισθησίας (Kirby-Bauer diffusion test).

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου “ευαίσθητος”, σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός θεωρείται ανταποκρινόμενος 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 ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι ≥ 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 ως 4,5 mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσης 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 κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/Π) έφθασε 10 ως 20.

Υγιείς εθελοντές: Με 250 mg δύο φορές την ημέρα, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από 2-3 ημέρες και είναι κατά μέσον όρο 1mcg/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, οι μέγιστες στάθμες 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 2,9 mcg/ml και 0,88 με 0,83 mcg/ml, αντιστοίχως. Σ' αυτή τη δοσολογία ο χρόνος ημιζωής της μητρικής ουσίας είναι 4,5 με 4,8 ώρες και της 14-OH-κλαριθρομυκίνης είναι 6,9 με 8,7 ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι στάθμες της 14-OH-κλαριθρομυκίνης δεν αυξάνονται κατ' ανάλογο τρόπο με την αύξηση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης ενώ ο φαινόμενος χρόνος ημιζωής τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της, δείχνει αυξητική τάση σε μεγαλύτερες δοσολογίες. Αυτή η μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με 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 1500 mg την ημέρα σε τρεις δόσεις, η κλαριθρομυκίνη έδειξε σε σταθερή 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 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις που είχε μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Επίσης η AUC_{0-24} υπήρξε κατά 65% μεγαλύτερη με δοσολογία των 1500 mg σε τρεις δόσεις σε σύγκριση με τη δοσολογία των 1000 mg σε δύο δόσεις.

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

με τη δοσολογία των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις.

Μετά τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσεων από το στόμα 250 mg ή 1200 mg η απομάκρυνση της κλαριθρομυκίνης από τα ούρα αντιστοιχεί στο 37,9% της μικρότερης δόσης και στο 46,0% της μεγαλύτερης. Η αποβολή της κλαριθρομυκίνης από τα κόπρανα είναι 40,2 και 29,1% (συμπεριλαμβάνεται ένας ασθενής με μόνο ένα δείγμα κοπράνων που περιείχε 14.1%) 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 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 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 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-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 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, ο χρόνος ημιζώης, 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 (ΒΛΕΠΕ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟ 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 ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ό,τι στην ομάδα των νεότερων 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 σταθερή κατάσταση, που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση δοσολογίας των 1000 mg την ημέρα σε δύο δόσεις σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και στους υγιείς εθελοντές. Στις υψηλότερες όμως δόσεις που μπορεί να απαιτηθούν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια, οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν πολύ μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις συνήθεις δόσεις.

Σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοιμώξεις και σε σταθερή κατάσταση, οι τιμές C_{max} κυμάνθηκαν μεταξύ 2 και 4 mcg/ml, και 5 έως 10 mcg/ml στις αντίστοιχες δοσολογίες της κλαριθρομυκίνης των 1000 και 2000 mg την ημέρα που χορηγήθηκαν σε δύο δόσεις. Ο χρόνος ημιζωής παρουσίασε αυξητική τάση στις μεγαλύτερες αυτές δόσεις σε σύγκριση με αυτή που παρατηρείται με τις συνήθεις δόσεις σε υγιή άτομα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος και ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της κλαριθρομυκίνης που παρατηρούνται στις δόσεις αυτές συμφωνούν με την γνωστή μη-γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

Σύγχρονη χορήγηση με Ομεπραζόλη:

Πραγματοποιήθηκε μελέτη με Κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500 mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με Ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της Κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500 mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθερή κατάσταση οι μέσες τιμές 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/hr/ml, του T_{max} και της ημιζωής ήταν 2,1 hr και 5,3 hr 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 την χορήγηση της Ομεπραζόλης μόνης. Κατά την χορήγησή της με την Ομεπραζόλη και σε σταθερή 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 την χορήγησή της ήταν κατά 25 φορές μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας Κλαριθρομυκίνης-Ομεπραζόλης σε σύγκριση με την ομάδα Κλαριθρομυκίνης μόνης. 6 ώρες μετά την χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις Κλαριθρομυκίνης στον γαστρικό ιστό υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά την σύγχρονη χορήγηση Κλαριθρομυκίνης και Ομεπραζόλης σε σύγκριση με την χορήγηση Κλαριθρομυκίνης με placebo.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη 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 5 g/kg/B.Σ. Συνεπώς η μέση θανατηφόρος δόση ήταν πάνω από τα 5 g/kg που είναι η μέγιστη δόση που είναι δυνατόν να χορηγηθεί.

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

Οι σκύλοι ήταν πιο ευαίσθητοι στην κλαριθρομυκίνη που ανέχθηκαν 50 mg/kg την ημέρα επί 14 ημέρες, 10 mg/kg την ημέρα επί 1 και 3 μήνες και 4 mg/kg την ημέρα επί 6 μήνες χωρίς δυσμενείς επιδράσεις.

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

Το κύριο όργανο-στόχος στις τοξικές δόσεις σε όλα τα είδη των πειραματόζωων ήταν το ήπαρ. Η ηπατοτοξικότητα σε όλα τα είδη διαπιστώνεται με την πρόωρη 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 στις ή προς τις φυσιολογικές τιμές αυτών των συγκεκριμένων παραμέτρων.

Άλλα όργανα που προσεβλήθησαν αλλά σπανιότερα στις διάφορες μελέτες, ήταν το στομάχι, ο θύμος και άλλοι λεμφοειδείς ιστοί, καθώς και οι νεφροί. Επιπεφυκίτις και δακρύρροια παρατηρήθηκαν μόνο σε σκύλους μετά από σχεδόν θεραπευτικές δόσεις.

Στις μαζικές δόσεις των 400 mg/kg την ημέρα, μερικοί σκύλοι και πίθηκοι παρουσίασαν θολερότητα και/ή οίδημα του κερατοειδούς.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση: Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150-160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στον γενετήσιο κύκλο, τη γονιμότητα, τον τοκετό, τον αριθμό και τη βιωσιμότητα των απογόνων. Δύο μελέτες τερατογένεσης σε επίμους 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 επίμους 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 (500 mg x 2). Οι ανωμαλίες αυτές δεν διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστούνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβryo μάλλον παρά τερατογενετική επίδραση.

Έχει δειχθεί ότι στον πίθηκο η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20η 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 έμβryo.

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

Croscarmellose Sodium, Starch Maize Pregelatinized, Cellulose Microcrystalline, Silicon Dioxide-Colloidal, Povidone (K-2932), Stearic Acid, Magnesium Stearate

Υλικά επικάλυψης:

Hypromellose, Propylene Glycol, Sorbitan Monooleate, Titanium Dioxide E171 CI 77891, Sorbic Acid, Vanillin.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ μακριά από το φως και σε χώρο απρόσιτο στα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 3 PVC-PVDC/ aluminum blisters με 7 δισκία το καθένα, μαζί με οδηγίες χρήσεως.

6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη

Καμία ειδική οδηγία ή υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bennett Φαρμακευτική Α.Ε.

Αγίας Κυριακής 20, 14561 Κηφισιά.

Τηλ. 210-6254630, Fax: 210-6202305

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

47496/13-11-2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13-11-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2008