

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ CLARIPEN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα 5ml εναυρήματος περιέχουν 250mg Clarithromycin.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται στη θεραπεία λοιμώξεων προκαλούμενων από ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς όπως:

- Λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης:
 - της βρογχίτιδας και
 - της πνευμονίας από τη κοινότητα. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ρινοκολπίτιδας και της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας. Ειδικά, στην στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί η θεραπεία πρώτης εκλογής, που είναι η πενικιλίνη. Στο ρευματικό πυρετό, η κλαριθρομυκίνη είναι γενικά αποτελεσματική στην εκκρίζωση των στρεπτοκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.
- Όξεια μέση ωτίτιδα
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα).
- Συμπληρωματική θεραπεία (σε συνδυασμό με άλλα αντιφυμακτικά φάρμακα) για τη θεραπεία γενικευμένων ή εντοπισμένων λοιμώξεων οφελόμενων σε άτομα 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 15mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500mg την ημέρα σ' 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:

Σωματικό βάρος	Δόση*	Αριθμός δόσεων
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

* Η συσκευασία περιέχει μία δοσμετρική σύριγγα των 10ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά), και ένα συνδεδετικό υπόπωμα που τοποθετείται στο φιαλίδιο. Η σύριγγα είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδεδετικό υπόπωμα, στο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Η δοσμετρική σύριγγα πρέπει να αφαιρείται και να καθαρίζεται αμέσως μετά τη χρήση. Δεν απαιτείται η απομάκρυνση του συνδεδετικού υποπώματος από το μπουκάλι μετά από κάθε χρήση.

Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια: Σε παιδιά με καθαρή κρεατινίνη κάτω από 30ml/λεπτό, η δοσολογία του εναιωρήματος CLARIPEN® μειώνεται κατά το ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250mg ημερησίως ή 250mg 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 30mg/kg ημερησίως, σε δύο δόσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με CLARIPEN® 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:

Σωματικό βάρος	Δόση*	Αριθμός δόσεων
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

* Η συσκευασία περιέχει μία δοσμετρική σύριγγα των 10ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά), και ένα συνδεδετικό υπόπωμα που τοποθετείται στο φιαλίδιο. Η σύριγγα είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδεδετικό υπόπωμα, στο πάνω μέρος του φιαλιδίου. Η δοσμετρική σύριγγα πρέπει να αφαιρείται και να καθαρίζεται αμέσως μετά τη χρήση. Δεν απαιτείται η απομάκρυνση του συνδεδετικού υποπώματος από το μπουκάλι μετά από κάθε χρήση.

4.3. Αντενδείξεις

Το παιδιατρικό εναιώρημα CLARIPEN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με φάρμακα που περιέχουν αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, τερφεναδίνη και εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (βλ. παρ. 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Όπως με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αποικισμό με αυξημένο αριθμό μη ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Εάν προκύψουν σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Διάφορα σχετιζόμενα με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως θανατηφόρα κοιλίτιδα.

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

Έχει αναφερθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων της myasthenia gravis σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη. 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 έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (επιμήκυνση διαστήματος QT).

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης όταν συγχρηγείται με κλαριθρομυκίνη ειδικά στους ηλικιωμένους, μερικές εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναφερθεί και θάνατοι (βλ. παρ. 4.5). Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνη και κλινδαμυκίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ανταρρορυθμικά

Έχουν αναφερθεί (μετά την κυκλοφορία) περιστατικά torsades de pointes κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και κινιδίνης ή διαιθυλαμιδίνης. Θα πρέπει να ελέγχεται το ηλεκτροκαρδιογράφημα για παράταση του διαστήματος QT κατά τη συγχρήγηση της κλαριθρομυκίνης με τα φάρμακα αυτά. Τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στον ορό πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A

Η συγχρήγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου που μπορεί να αυξησει ή να παρατείνει αμφότερες τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχρηγομένου φαρμάκου. Η κλαριθρομυκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A, ειδικά εάν το υπόστρωμα έχει περιορισμένο όριο ασφάλειας (π.χ. καρβαμαζεπίνη) και/ή το υπόστρωμα μεταβολίζεται εκτενώς από το ένζυμο αυτό.

Πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία και, όταν είναι εφικτό, πρέπει να ελέγχονται στενά οι συγκεντρώσεις στον ορό των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη. Τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολιζώμα από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, ολυσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, διουρηταμίδη, 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 περιλαμβανομένων τη φαντασίνη, θεοφυλλίνη και βαλπροάτη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

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

Αναστολείς της HMG-CoA Ρεδουκτάσης

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

Ομεπραζόλη

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

Από του στόματος αντιπηκτικά

Όταν η μιδαζολάμη συγχρηγήθηκε με την περίοδο μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και από στόματος αντιπηκτικών, μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα των από στόματος αντιπηκτικών. Οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Sildenafil, tadalafil και vardenafil

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

Tolterodine

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

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

Όταν η μιδαζολάμη συγχρηγήθηκε με διακία κλαριθρομυκίνη (500mg δύο φορές ημερησίως), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και 7 φορές μετά από του στόματος χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και της κλαριθρομυκίνης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν συγχρηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης. Οι ίδιες προφυλάξεις πρέπει επίσης να εφαρμόζονται σε άλλες βενζοδιαζεπίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A, συμπεριλαμβανομένων της τριαζολάμης και της αλπραζολάμης. Για τις βενζοδιαζεπίνες που δεν εξαρτώνται από το CYP3A για την αποβολή τους (temazepam, nitrazepam, lorazepam) δεν είναι πιθανή μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

Η χρήση των ακόλουθων φαρμάκων αντενδείκνυται αυστηρά λόγω της πιθανότητας για σοβαρές αλληλεπιδράσεις Σιδαπρίδη

Η σιζαπρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ένζυμο CYP3A4. Επειδή οι αζόλες και τα μακρολίδια, όπως η κλαριθρομυκίνη, αναστέλλουν το ένζυμο αυτό, η σύγχρονη χορήγηση της σιζαπρίδης με τις ουσίες αυτές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και torsades de pointes) (βλ. παρ. 4.3). Μια μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη έδειξε αύξηση των όξινων μεταβολιτών της τερφεναδίνης στο πλάσαιο ή το τρίπλαιο στον ορό και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως

να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλ. παρ. 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά την χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Εργοταμίνη / διυδροεργοταμίνη

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχρήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συνοδεύτηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβόδη όληρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ανενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των φαρμάκων αυτών (βλ. παρ. 4.3).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

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

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin και rifapentine

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

Fluconazole

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

Διοξίνη

Η διοξίνη θεωρείται ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκκρής P-glycoprotein (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει την Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η διοξίνη χορηγούνται μαζί, η αναστολή της Pgp από την κλαριθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη διοξίνη. Αυξημένα επίπεδα διοξίνης στον ορό σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και διοξίνη έχουν επίσης αναφερθεί σε μελέτες μετά τη κυκλοφορία. Κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά σημεία συμβατά με τοξικότητα από διοξίνη, συμπεριλαμβανομένης δυναμικά θανατηφόρας αρρυθμίας. Οι συγκεντρώσεις της διοξίνης στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα διοξίνη και κλαριθρομυκίνη.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκκρής, P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Pgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Pgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα λόγω της τοξικότητας της κολχικίνης (βλ. παρ. 4.4 Προφυλάξεις).

Αλληλεπιδράσεις με αντιετροϊκά φάρμακα

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενηλίκους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Επειδή η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να παρεμποδίζει την απορρόφηση της ζιδοβουδίνης όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα από το στόμα, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό αν η κλαριθρομυκίνη και η ζιδοβουδίνη λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναϊωήρμια κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη και didεoxynosine.

Ριτοναβίρη

Μια φαρμακωκινητική μελέτη έδειξε ότι η σύγχρονη χορήγηση 200mg ριτοναβίρης κάθε 8 ώρες και 500mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες από του στόματος, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση του μεταβολισμού της κλαριθρομυκίνης. Η C_{min} της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκε κατά 31%, η C_{max} 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 έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας προτείνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα: Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60mL/min η δόση μειώνεται κατά το ήμισυ. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30mL/min η δόση μειώνεται κατά το 75%. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Αμφιόδροξες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Atazanavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το atazanavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μιας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχρήγηση της κλαριθρομυκίνης (500mg δύο φορές ημερησίως) με atazanavir (400mg μια φορά ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα μια αύξηση 2 φορές της έκθεσης στη κλαριθρομυκίνη και μια μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-κλαριθρομυκίνη, με μια αύξηση 28% της AUC του atazanavir. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ομαλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000mg ημερησίως δεν πρέπει να συγχρηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Itraconazole

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και η itraconazole είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A, γεγονός που οδηγεί σε μια αμφίδρομη φαρμακευτική αλληλεπίδραση. Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της itraconazole στο πλάσμα ενώ η itraconazole μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα itraconazole και κλαριθρομυκίνη πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία και συμπτώματα αυξημένης ή παρεταμενής φαρμακολογικής δράσης.

Saquinavir

Αμφότερα τα φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη και το saquinavir είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μιας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (500mg δύο φορές ημερησίως) και saquinavir (μιακόα καψάκια ζελατινής 1200mg τρείς φορές ημερησίως) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα τιμές AUC και C_{max} του saquinavir σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν το saquinavir χορηγήθηκε μόνο του. Οι τιμές AUC και C_{max} της κλαριθρομυκίνης ήταν περίπου 40% υψηλότερες εκείνων που παρατηρήθηκαν όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπιδράσεως όπου χρησιμοποιήθηκε το μιακόα καψάκιο ζελατινής μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατινής saquinavir. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με saquinavir μόνο του μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία saquinavir/ριτοναβίρ. Όταν το saquinavir συγχρηγείται με ρίτονανβίρ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις του ρίτονανβίρ στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6. Κύηση και γαλουχία

Προκειμένου να χορηγηθεί παιδιατρικό εναϊωήρμια CLARIPEN® σε ασθενείς μετεφεβικής ηλικίας, ο γιατρός πρέπει να σταθμίσει προσεκτικά τα πλεονεκτήματα έναντι των κινδύνων σε περίπτωση υπόνοιας κύησης ή ββατωμένης 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

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

Πίνακας 1

Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε Κλινικές Μελέτες

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

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Η κλαριθρομυκίνη κυκλοφορεί σε πολλές διαφορετικές μορφές/περιεκτιωότητες. Ο Πίνακας 2 αποτελεί μια σύνοψη όλων των ανεπιθύμητων

ενεργειών όλων των μορφών / περιεκτικωτήτων άμεσης αποδέσμευσης της κλαριθρομυκίνης συμπεριλαμβανομένου του παιδιατρικού εναϊωήρματος. Λόγω του ότι οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αμφιβάλου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε εφικτό να υπολογισθεί ορθά η συχνότητά τους ή να οριοθεί η σχέση αίτιου – αιτιατού στην έκθεση στο φάρμακο. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας ασθενών στη κλαριθρομυκίνη.

Πίνακας 2

Ανεπιθύμητες Ενέργειες - Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Καντίντωση του στόματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαίσθηση Αποπροσανατολισμός Συγγυτική κατάσταση Αποπροσομοποίηση Κατάθλιψη Άγχος Αιμνία Περίεργα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί Ζάλη Άγευσία Ανοσμία Δυσγευσία Παροσμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση Ίλιγγος Εμβόες
Καρδιακές διαταραχές ¹	Torsades de Pointes Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Κοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οξεία παγκρεατίτιδα Γλωστίτιδα Στοματίτιδα Αποχρωματισμός της γλώσσας Αποχρωματισμός των οδόντων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων ²	Ηπατική ανεπάρκεια Ηπατίτιδα Ηπατική χολόσταση Ίκτερος χολοστατικός Ίκτερος ηπατοκυτταρικός Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Κνίδωση Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα διάμηση
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηπατικά ένζυμα αυξημένα

¹ Όπως με άλλα μακρολίδια, επιμήκυνση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία και Torsades de Pointes έχουν αναφερθεί σπάνια με κλαριθρομυκίνη

² Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια με θανατηφόρα έκβαση που γενικά έχει συνδεθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και / ή συγχρηγοούμενα φάρμακα

Αυσημένες 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 την νοσο HIV ή από άλλα παρεμβαλλόμενα νοσήματα, υπήρξε πολλές φορές δύσκολη. Περιορισμένος αριθμός παιδιών με AIDS έχει νοσηλευθεί για μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις, με το παιδιατρικό εναϊωήρμια κλαριθρομυκίνης. Εξαιρουμένων αυτών των συμπτωμάτων που οφείλονταν στην ίδια την κατάσταση των παιδιών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να αποφευχθούν πιο συχνά ήταν: εμβόες, απώλεια της ακοής, έμετοι, ναυτία, κοιλιακό άλγη, πορφωροκό εξάνθημα, παγκρεατίτις και αυξημένη τιμή αμιλώσης. 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 έλαμβανε <15mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, παρουσίασε σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης. Στους ασθενείς που έλαμβαναν 15 έως < 25mg/kg την ημέρα κλαριθρομυκίνης, αναφέρθηκε μια περίπτωση σοβαρής αύξησης SGPT και αύξησης BUN και σημαντικής μείωσης αιμοπεταλίων. Δεν αναφέρθηκαν καμία από τις προηγούμενες εργαστηριακές διαταραχές στους ασθενείς που έλαβαναν τη μέγιστη δόση των ≥25mg/kg την ημέρα.

4.9 Υπερδοσολογία

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμενονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8yr. κλαριθρομυκίνη και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλιαιμία και υποαζαιμία. 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 σκείει την αντιμικροβιακή της δράση συνδεδεμένη με τις ριβοσωμακές υπομονάδες 50S των ευαισθητων 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 αερόβιων και αναερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών μικροοργανισμών. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log2 δραστικότερες από τις MICs της εναϊωήρμιας. 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 έναντι κλινικάς 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 το στελεχί *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα gram αρνητικά μη ζυμώτητα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών in vitro και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στις παραγράφους 4.1 & 4.2.

Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεδικυλλίνη)

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

Μυκοβακτηριδία

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 δραστητικότητα της κλαριθρομυκίνης.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα περισσότερα στελέχη σταφυλοκόκκου ανθεκτικού στην μεθικιλίνη και οξακιλίνη είναι ανθεκτικά και στην κλαριθρομυκίνη.

Ελικοβακτηρίδιο

Helicobacter pylori

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από την θεραπεία, απομονώθηκε *H. Pylori* και οι MICs της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από την θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεση ευαισθησία στα στέλεχη 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 δραστητικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστηκότητα 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

Bacterioides melaninogenicus

Σπироχαιτές

Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Καμπιλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14 (R)-OH-κλαριθρομυκίνη (14-OH-κλαριθρομυκίνη). Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από την μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H.influenzae* παρουσιάζει διπλάσια δραστηκότητα. Η μητρική ουσία και ο 14-OH-μεταβολίτης ασκούν είτε αθροιστική είτε συνεργική δράση in vitro και in vivo στον *H.influenzae*, ανάλογως των βακτηριοκτόνων στελεχών. Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε 2-10 φορές δραστικότερη της ερυθρομυκίνης σε πειραματικά μοντέλα λοιμώξης 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.influenza*. Αυτή η δραστηκότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε χοίρους guinea με λοίμωξη από Legionella. Μια ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1.6mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 500mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.
Τέστ ευαισθησίας
Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου της ζώνης αναστολής δίνουν την πιο ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας των βακτηρίων σε αντιμικροβιακά παράγωγα. Συνιστάται μέθοδος με τη χρήση δίσκων εμποτισμένων με 15mcg 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 δεν θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίου ευαίσθητο" (ή ενδιάμεσο) 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 50mg είναι της τάξεως των 50%. Η λήψη τροφής επιβραδύνει ελαφρώς την απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης και το σχηματισμό του δραστικού αντιμικροβιακού μεταβολίτη 14-OH κλαριθρομυκίνης, ενώ δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητά 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 4,5mcg/ml. Η μείωση της δέσμευσής της στο 41% για συγκεντρώσεις των 45,0mcg/ml μπορεί να ερμηνευτεί ως κορεσμός των σημείων δέσμευσης. Άλλα, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου.

In vivo: Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η στάθμη της κλαριθρομυκίνης σε όλους τους ιστούς εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν πολλαπλάσια της στάθης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στο ήπαρ και στον πνεύμονα όπου η αναλογία ιστού προς πλάσμα (I/M) έφθασε 10 ως 20.

Υγιείς εθελοντές: Η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακοκινητική των παιδιατρικών εναιωρημάτων κλαριθρομυκίνης μελετήθηκαν σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η μελέτη μια δόσεως σε ενήλικες, έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστον ήταν 250mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόως με την τροφή, οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης αλλά δεν επηρεάζει την συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης. Συγκριτικά η C_{max}, AUC και ο χρόνος ημίσειας (χρόνος του παιδιατρικού εναιωρημάτος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν 0,95mcg/ml, 6,5mcg x h/ml και 3,7 ώρες ενώ για το δισκίο (ζήστες) ήταν αντίστοιχα 1,10mcg/ml, 6,3mcg x h/ml και 3,3 ώρες. Σε μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ενήλικες, όπου χορηγήθηκαν 250mg παιδιατρικού εναιωρημάτος κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες, η σταθεροποιημένη κατάσταση διαπιστώθηκε κατά την πέμπτη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά την πέμπτη δόση του παιδιατρικού εναιωρημάτος της κλαριθρομυκίνης ήταν: C_{max} = 1,98mcg/ml, AUC 11,5mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής 3,2 ώρες για την κλαριθρομυκίνη και για τον μεταβολίτη 14-OH κλαριθρομυκίνη 0,67, 5,33, 2,9 και 4,9 αντίστοιχα.

Οι υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας παρουσιάζουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα στις 2 ώρες μετά τη λήψη. Με τη χορήγηση δισκίων των 250mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες στάθμες κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2 έως 3 ημέρες και είναι της τάξης του 1mcg/ml. Με τη χορήγηση δισκίων των 500mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες αντίστοιχες συγκεντρώσεις μετά 2 έως 3mcg/ml. Η ημιορίδιος ζωής της απομάκρυνσης της κλαριθρομυκίνης είναι της τάξεως των 3 έως 4 ωρών με το δισκίο των 250mg χορηγούμενο ανά 12ωρο και των 5 έως 7 ωρών με δισκίο των 500mg χορηγούμενο επίσης ανά 12ωρο. Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης, η 14-OH-κλαριθρομυκίνη, παρουσιάζει σε σταθεροποιημένη κατάσταση μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα γύρω στο 0,6mcg/ml και χρόνο υποδιπλασιασμού στις 5 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση 250mg ανά 12ωρο. Κατά τη χορήγηση 500mg ανά 12ωρο, οι μέγιστες, σε σταθεροποιημένη κατάσταση,

συγκεντρώσεις της 14-OH-κλαριθρομκίνης στο πλάσμα είναι ελαφρώς αυξημένες έως 1mcg/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 250mg κάθε 12 ώρες, το 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται υπό αναλλοίωτη μορφή στα ούρα. Αντίστοιχα με δόσεις 500mg 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 χορηγούμενων δόσεων των 250mg ή 500mg ανά 12ωρο.

Ασθενείς: Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-OH-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρότητα στους ιστούς και στα ούρα του οργανισμού. Περιορισμένα δεδομένα από μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι, μετά από per os χορήγηση, η κλαριθρομυκίνη δεν επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (σε ασθενείς με φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης ήταν της τάξεως του 1 έως 2% των αντιστοίχων επιπέδων στο πλάσμα). Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα 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	1,8	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 εναιωρημάτος σε ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα ή την φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαιρεση μικρό μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που κατεγράφησαν μετά την 9η δόση την 5η ημέρα της θεραπείας, ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: C_{max} 4,60mcg/ml, AUC 15,7mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για τον μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη ήταν 1,64mcg/ml, 6,69mcg x h/ml και 2,7 ώρες αντίστοιχα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2,2 ώρες και 4,3 ώρες για τα μητρικά 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 2,53mcg/ml και 1,27mcg/ml αντίστοιχα 2,5 ώρες μετά από την πέμπτη δόση (με δοσολογία των 7,5mg/kg/ημέρα). Οι συγκεντρώσεις της μητρικής ουσίας και του 14-OH μεταβολίτη της ήταν στο υγρό του μέσου ωτός διπλάσιες απ' αυτές στο πλάσμα.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια σε δόση των 250mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μια επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετως, 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 αντιστάθιστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας σε άτομα με μέτρια ή και βαρεία έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας εφόσον η νεφρική λειτουργία τους είναι φυσιολογική.

Νεφρική ανεπάρκεια: Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη πολλαπλών δόσεων με δισκία κλαριθρομυκίνης των 500mg, με σκοπό την αξιολόγηση και σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε άτομα με ακέρια νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιορίδιος ζωής, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτη 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 (βλ. παρ. 4.2).

Ηλικιωμένα άτομα: Έγινε επίσης μια μελέτη για αξιολόγηση και σύγκριση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της κλαριθρομυκίνης σε πολλαπλές δόσεις των 500mg από το στόμα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες έναντι νεαρών υγιών αρρένων ατόμων. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι στάθμες πλάσματος ήταν ψηλότερες και η αποβολή βραδύτερη απ' ότι στην ομάδα των νεωτέρων ατόμων, τόσο για το μητρικό φάρμακο όσο και για τον 14-OH-μεταβολίτη. Δεν υπήρχε όμως διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όταν η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου 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*: Οι συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν μετά την 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 30mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, οι σταθερές C_{min} κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20mcg/ml. Έχουν όμως παρατηρηθεί και τιμές C_{min} έως και 23mcg/ml σε παιδιά με AIDS που έπαιρναν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 30mg/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 σύμβατες με τη γνώση μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφοράς της κλαριθρομυκίνης.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Μια προκαταρκτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (μικροί από αυτούς ήταν HIV οροθετικοί) με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις έδειξε ότι η κλαριθρομυκίνη ήταν μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία όταν χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με (διφθοροβήτη ή διδεσζίνωση). Το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης χορηγήθηκε με δόση 7, 15 ή 30mg/kg ανά ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις. Παρατηρήθηκαν μερικές στατιστικές σημαντικές επιδόσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε με αντινεφροτοξικά φάρμακα. Εντούτοις, όμως αυτές οι μεταβολές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν αξιολογούνται ως κλινικές σημαντικές. Δόσεις κλαριθρομυκίνης έως και 30mg/kg ανά ημέρα αποδείχθηκαν καλά ανεκτές. Η κλαριθρομυκίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία των διάχυτων λοιμώξεων του *M.avium* σε παιδιατρικούς ασθενείς με AIDS, ενώ σε μερικούς ασθενείς αποδείχθηκε συσχετιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε χρονικό διάστημα πάνω από 1 Έτος.

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις: Σε κλινικές μελέτες, δόση κλαριθρομυκίνης 7,5mg/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 7,5mg/kg βάρους σε δύο διηρημένες δόσεις (bid) έδειξε συγκρίσιμη κλινική και βακτηριολογική αποτελεσματικότητα σε παρόντων αναφορές που περιελάμβαναν πνευμονίλην V, αμοξυκιλίνη, αμοξυκιλίνη / κλαβουλανικό, ερυθρομυκίνη, αιθουλοκυκλική, κεφακλόρη και κεφαδροξίλη.

Σύγχρονη χορήγηση με ομεπραζόλη: Πραγματοποιήθηκε μελέτη με κλαριθρομυκίνη στη δοσολογία των 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ομεπραζόλη 40mg εφάπαξ ημερησίως. Κατά τη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης ως μονοθεραπείας σε δοσολογία 500mg 3 φορές ημερησίως και σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι μέσες τιμές της C_{max} και C_{min} ήταν της τάξεως των 3,8μg/ml και 1,8μg/ml αντίστοιχα. Επίσης οι μέσες τιμές της AUC₀₋₂₄ της κλαριθρομυκίνης ήταν 22,9μg x h/ml, του T_{max} και του χρόνου ημιζωής ήταν 2,1h και 5,3h αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη όταν χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη 500mg 3 φορές ημερησίως σε συνδυασμό με την ομεπραζόλη στη δοσολογία των 40mg εφάπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC₀₋₂₄ της ομεπραζόλης. Στο σύνολο των εθελοντών η μέση AUC₀₋₂₄ της ομεπραζόλης αυξήθηκε κατά 89% και ο μέσος χρόνος ημιζωής της κατά 34% κατά τη σύγχρονη χορήγηση της με κλαριθρομυκίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση της ομεπραζόλης μόνης. Κατά τη χορήγηση της με την ομεπραζόλη και σε σταθεροποιημένη κατάσταση η C_{max}, C_{min} και AUC₀₋₂₄ της κλαριθρομυκίνης αυξήθηκαν κατά 10%, 27% και 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που επιτυγχάνηκαν κατά τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στη γαστρική βλάνα 6 ώρες μετά από τη χορήγηση της ήταν κατά 25 φορές μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας κλαριθρομυκίνης – ομεπραζόλης σε σύγκριση με την ομάδα κλαριθρομυκίνης μόνης. 6 ώρες μετά τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης στο γαστρικό στομάχι υπήρξαν 2 φορές μεγαλύτερες κατά τη σύγχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και ομεπραζόλης σε σύγκριση με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με placebo.

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Όξεία, μεσοπρόθεσμα και χρόνια τοξικότητα

Οι τιμές LD50 για οξεία χορήγηση από το στόμα εναιωρημάτος κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης σε επίμυς ηλικίας 3 ημερών ήταν 1290mg/kg για τα άρρενα και 1230mg/kg για τα θήλεα. Οι τιμές LD₅₀ σε αρουραίους 3 ημερών ήταν 1330mg/kg για τα άρρενα και 1270mg/kg για τα θήλεα ζώα. Σαν συγκριτικά στοιχεία η LD₅₀ της κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι γύρω στα 2700mg/kg στους ενήλικες επίμυς και στα 3000mg/kg στους ενήλικες αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν άλλα αντιβιοτικά πνευμονιολογήα, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδια, όπου γενικά, η LD₅₀ είναι μικρότερη στα ζώα νεαρής ηλικίας συγκριτικά μ' αυτήν 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 σκουροκκινώζοντες πνεύμονες στους επίμυς και στο 25% των αρουραίων. Στους αρουραίους που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις των

2197mg/kg και πάνω, παρατηρήθηκε σκουροκοκκινόχρωα 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 απολακτισμό, πήραν για 2 εβδομάδες εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε δόσεις των 0, 15, 55 και 200mg/kg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου, τα ζώα που έλαβαν δόσεις των 200mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν στασιμότητα του σωματικού βάρους, ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και κατά μέσον όρο αύξηση του βάρους των νεφρών.

Σ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε επίσης διάσπαρτη κεντοπιώδης εκφύλιση ελαφρού ή μέτριου βαθμού στο επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων καθώς και μια αυξημένη επίπτωση νεφρικών βλαβών. Σ' αυτή τη μελέτη καθορίστηκε ως στοξική η δοσολογία των 55mg/kg/ημέρα.

Μια τοξικολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, στους οποίους χορηγήθηκε εναιώρημα κλαριθρομυκίνης για 6 εβδομάδες και σε ημερήσιες δόσεις των 0, 15, 50 και 150mg βάση/kg/ημέρα. Σ' αυτά τα ζώα, δεν υπήρξε κανένας θάνατος. Το μοναδικό κλινικό σύμπτωμα που παρατηρήθηκε ήταν μια 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 150mg/kg είχαν μικρότερο μέσο σωματικό βάρος στις 3 πρώτες εβδομάδες, μια ελάττωση της μέσης τιμής της λευκωματίνης ορού καθώς και μια μέση αύξηση βάρους του ήπατος.

Δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές ή μικροσκοπικές ιστολογικές αλλοιώσεις που να σχετίζονται με την θεραπεία. Η δοσολογία των 150mg/kg/ημέρα άσκησε ελαφρά τοξικότητα στους αρουραίους και ως μη τοξική καθορίστηκε η δοσολογία των 50mg/kg/ημέρα.

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε από το στόμα για 4 εβδομάδες σε σκυλιά νεαρής ηλικίας “Beagles” ηλικίας 3 εβδομάδων στις δόσεις των 0, 30, 100 και 300mg/kg. Τα σκυλιά παρακολουθήθηκαν επίσης για 4 εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Δεν υπήρξε κανένας θάνατος ούτε αλλαγή στη γενική κατάσταση των ζώων. Η νεκροψία δεν έδειξε ανωμαλίες. Στα ζώα που έλαβαν δόσεις 300mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση απ' ενός 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 “Beagles”, οι τοξικές δόσεις θεωρήθηκαν ότι υπερβαίνουν τα 300mg/kg και ως στοξική η δοσολογία των 100mg/kg.

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

Μόνο σε μια συμπληρωματική μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley με παρόμοιες δόσεις και ουσιαστικά όμοιες συνθήκες, παρατηρήθηκε μια πολύ μικρή, στατιστικά 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 (500mg x 2).

Οι ανωμαλίες αυτές δεν 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 πιθήκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απόλεια 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 κλινική δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο), ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαζιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε αρουραίους που έλαβαν μέχρι και 500mg/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.

Μεταλλαζιογένεση: Μελέτες για αξιολόγηση του μεταλλαζιογόνου δυναμικού της κλαριθρομυκίνης πραγματοποιήθηκαν σε δοκιμασίες τόσο με μη ενεργοποιημένα όσο και με ενεργοποιημένα μιτοχόνδρια ήπατος επιμών (Ames Test). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν έδειξαν μεταλλαζιογόνο δυναμικό σε συγκεκριμένες του φαρμάκου μέχρι το πολύ 25mcg ανά τρυβλίο. Σε συγκέντρωση των 50mcg, το φάρμακο ήταν τοξικό για όλα τα στελέχη που δοκιμάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

CLARIPEN® Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 250mg/5ml: Colloidal anhydrous silica, carbomer 974P, methacrylic acid copolymer dispersion 30%, talc, macrogol 1500, xanthan gum, titanium dioxide (E171), potassium sorbate, citric acid anhydrous, maltodextrin, sucrose, flavour strawberry.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια Ζωής

Ο χρόνος ζωής είναι 24 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου χαμηλότερη των 25°C.

Χρόνος ζωής μετά την ανασύσταση: 14 ημέρες, σε θερμοκρασία δωματίου χαμηλότερη των 25°C.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου χαμηλότερη των 25°C.

Το έτοιμο εναιώρημα φυλάσσεται εκτός ψυγείου.

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Σκουρόχρωμο γυάλινο φιαλίδιο (Amber glass) των 60ml.

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Προστίθεται νερό στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο ανακινείται μέχρι το σχηματισμό εναιωρήματος. Η πυκνότητα της κλαριθρομυκίνης στο εναιώρημα που έχει ανασυσταθεί είναι 250mg ανά 5ml. Το εναιώρημα διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου χαμηλότερη των 25°C έως και 14 ημέρες. Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από κάθε χρήση.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ / ΚΥΠΡΟΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

18689/16-3-2007.

8α. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

20445

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

16-3-2007.

9α. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

07/01/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

29/03/2019