



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων

Πληροφορίες: Ε.ΚΑΡΥΔΑ

Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 12-02-2020

ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 17202

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη
φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την **μορφή:**
Κοκκία για Πόσιμο Εναιώρημα 250mg/5ML.

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013 (ΦΕΚ Β' 1049/29-4-2013) «Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»,
- β) Τη γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αριθμός: Φ- 230 / Συνεδρίαση 9^Η / 16-10-2019

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την **μορφή: Κοκκία για Πόσιμο Εναιώρημα 250mg/5ML** ορίζεται ως εξής:

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 5 ml κοκκίων για εναιώρημα περιέχουν 250 mg κλαριθρομυκίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κλαριθρομυκίνη ενδείκνυται για τηθεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους σε αυτή μικροοργανισμούς σε ενήλικες, σε παιδιά 12 ετών και άνω και παιδιά από 6 μηνών έως 12 ετών, όπως:

- λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με τις δοκιμές ευαισθησίας) συμπεριλαμβανομένης:
 - της βρογχίτιδας και
 - της πνευμονίας από την κοινότητα. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονίας από τη κοινότητα.
- λοιμώξεις του ανωτέρου 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 εκρίζωση των στρεπτόκοκκων του στοματοφάρυγγα. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στην προφύλαξη από ρευματικό πυρετό.

- οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα
- λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (π.χ. μολυσματικό κηρίο, θυλακίτιδα, αποστήματα, κυτταρίτιδα) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1 σχετικά με τις δοκιμές ευαισθησίας)
- 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*)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών

Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με την παιδιατρική μορφή κλαριθρομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών. Ως εκ τούτου, σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγηθεί η παιδιατρική μορφή εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης (κοκκία για πόσιμο εναιώρημα).

Η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία του παιδιατρικού εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης στα παιδιά είναι 7,5 mg/kg 2 φορές την ημέρα, με μέγιστη δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα σε όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έως 10 ημέρες ανάλογα με το παθογόνο που ενέχεται και τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Ο ακόλουθος πίνακας είναι ένας προτεινόμενος οδηγός για τον καθορισμό της δοσολογίας, σύμφωνα με το βάρος σώματος του παιδιού και τη συγκέντρωση του εναιωρήματος για παιδιά άνω των 6 μηνών:

| ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ | |
|--|---|
| Σύμφωνα με το Σωματικό Βάρος | |
| Βάρος* | 7,5 mg/ kg δύο φορές την ημέρα δοσολογία σε ml |
| | 250 mg/ 5ml |
| 8-11 kg | 1,25 ml |
| 12-19 kg | 2,5 ml |
| 20-29 kg | 3,75 ml |
| 30-40 kg | 5 ml |

***Παιδιά κάτω των 8 kg πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους ανά kg (περίπου 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα)**

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml και kg.

Δοσολογία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

Στα παιδιά με γενικευμένη ή εντοπισμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) η συνιστώμενη δόση είναι 7,5 έως 15 mg/kg κλαριθρομυκίνης δύο φορές την ημέρα ,

Η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να συνεχίζεται όσο αποδεικνύεται το κλινικό όφελος. Ο συνδυασμός με άλλους αντιμυκοβακτηριακά παράγοντες μπορεί να είναι επωφελής.

| ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ | |
|---|--|
| ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ | |
| Σύμφωνα με το Σωματικό Βάρος | |
| Βάρος* | δόση σε ml που χορηγείται |
| | δύο φορές ημερησίως |
| | 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα 15 mg/kg δύο φορές την ημέρα |

| | | |
|----------|---------|--------|
| 8-11 kg | 1,25 ml | 2,5 ml |
| 12-19 kg | 2,5 ml | 5 ml |
| 20-29 kg | 3,75 ml | 7,5 ml |
| 30-40 kg | 5 ml | 10 ml |

***Παιδιά κάτω των 8 kg πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους ανά kg (περίπου 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα)**

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε παιδιά με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min/ 1,73 m², η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά το ήμισυ, δηλ. 250 mg μία φορά την ημέρα, ή 250 mg δύο φορές την ημέρα σε πιο σοβαρές λοιμώξεις. Η δοσολογία δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέρα των 14 ημερών σε αυτούς τους ασθενείς.

Προετοιμασία για τη χρήση

Βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με κάθε ένα από τα παρακάτω φάρμακα αντεδεικνύεται: αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλουρας (π.χ. εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη) αντεδεικνύεται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα από ερυσιβώδη όλουρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με από του στόματος μιδαζολάμη αντεδεικνύεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT (συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT) ή κοιλιακής καρδιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT).

Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία.

Η κλαριθρομυκίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες) που μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του CYP3A4 (λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κλαριθρομυκίνη (και άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με κολχικίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση με τικαγρελόρη ή ρανολαζίνη αντεδεικνύεται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και 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.

Δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη σε έγκυες γυναίκες χωρίς προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων, ιδίως κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η κλαριθρομυκίνη απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με επηρεασμένη την ηπατική λειτουργία. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής και/ή χολοστατικής ηπατίτιδας, με ή χωρίς ίκτερο, έχει αναφερθεί με την κλαριθρομυκίνη. Η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή και είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8) που γενικά έχει συσχετισθεί με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και/ή ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων. Μερικοί ασθενείς μπορεί να είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή μπορεί να είχαν ήδη λάβει άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν να σταματήσουν τη θεραπεία και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους εάν αναπτύσσονται σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου, όπως ανορεξία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, κνησμός, ή κοιλιακή ευαισθησία.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχει αναφερθεί με σχεδόν όλους τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μακρολιδών, και μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Διάρροια σχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* (CDAD) έχει αναφερθεί με τη χρήση όλων σχεδόν των αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και μπορεί να ποικίλλει σε σοβαρότητα, από μέτρια διάρροια έως κολίτιδα με μοιραία έκβαση. Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες μεταβάλλει τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη ανάπτυξη του *C. difficile*. Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια μετά από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το *Clostridium difficile*. Είναι απαραίτητο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό αφού CDAD έχει αναφερθεί ακόμη και μετά από χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών από την χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Ως εκ τούτου, η διακοπή της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να εξετάζεται ανεξάρτητα από την ένδειξη. Θα πρέπει να γίνεται μικροβιακή εξέταση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλισμό θα πρέπει να αποφεύγονται.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κάτω των 20 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

Κολχικίνη

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης, όταν συγχρησιμοποιείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά σε ηλικιωμένους και/ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ορισμένες από τις οποίες με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με κολχικίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Συνιστάται προσοχή όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των τριαζολοβενζοδιαζεπινών, όπως τριαζολάμη και ενδοφλέβια ή μέσω του στοματικού βλεννογόνου μιδαζολάμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράταση του διαστήματος QT

Η παρατεταμένη καρδιακή επαναπόλωση και το διάστημα QT, τα οποία δημιουργούν κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής αρρυθμίας και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), έχουν παρατηρηθεί σε θεραπεία με μακρολίδες συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, δεδομένου ότι οι ακόλουθες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)), η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ακόλουθους ασθενείς:

- Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, σχετιζόμενη με διαταραχές της αγωγιμότητας ή κλινικά σχετική βραδυκαρδία
- Ασθενείς με διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως υπομαγνησαιμία. Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.3).
- Ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.5).
- Η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
- Η κλαριθρομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή ιστορικό κοιλιακής αρρυθμίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Πνευμονία:

Ενόψει της αναδυόμενης αντοχής του *Streptococcus pneumoniae* στις μακρολίδες, είναι σημαντικό να γίνουν δοκιμές ευαισθησίας όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη για την πνευμονία από την κοινότητα. Στην πνευμονία από το νοσοκομείο, η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόσθετα κατάλληλα αντιβιοτικά.

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων ήπιας έως μέτριας βαρύτητας:

Αυτές οι λοιμώξεις προκαλούνται συχνότερα από *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pyogenes*, τα οποία μπορεί να είναι ανθεκτικά στις μακρολίδες. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γίνονται δοκιμές ευαισθησίας. Σε περιπτώσεις όπου αντιβιοτικά τύπου β-λακτάμης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν (π.χ. αλλεργίες), άλλα αντιβιοτικά, όπως η κλινδαμυκίνη, μπορεί να είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής. Επί του παρόντος, οι μακρολίδες θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, όπως αυτές που προκαλούνται από *Corynebacterium minutissimum*, κοινή ακμή και ερυσίπελας και σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με πενικιλίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Σε περίπτωση σοβαρής οξείας αντίδρασης υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση (AGEP), σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)), η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται επείγοντως η κατάλληλη θεραπεία.

Η κλαριθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Προσοχή χρειάζεται επίσης στην ενδεχόμενη διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ κλαριθρομυκίνης και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων καθώς και λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες)

Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με άλλες στατίνες. Αναφορές ραβδομύωσης έχουν υπάρξει για ασθενείς που ελάμβαναν κλαριθρομυκίνη με στατίνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης με στατίνες δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται να συνταγογραφείται η ελάχιστη εγκεκριμένη δόση της στατίνης. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση μιας στατίνης που δεν εξαρτάται από το μεταβολισμό μέσω του CYP3A (π.χ. φλουβαστατίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Από στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες / Ινσουλίνη

Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων (όπως οι σουλφονουλορίες) και/ή ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική υπογλυκαιμία. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Από στόματος αντιπηκτικά

Υπάρχει κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας και σημαντικών αυξήσεων του λόγου International Normalized Ratio (INR) και του χρόνου προθρομβίνης όταν η κλαριθρομυκίνη συγχρηγείται με βαρφαρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και από στόματος αντιπηκτικά.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια χρήση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον αποικισμό με αυξημένο πληθυσμό των μη-ευαίσθητων βακτηρίων και μυκήτων. Αν συμβούν επιμολύνσεις, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία.

Έκδοχα

Εξαρτάται από τα έκδοχα του προϊόντος

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Σιζαπρίδη, πιμοζίδη, αστεμιζόλη και τερφεναδίνη

Αυξημένα επίπεδα σιζαπρίδης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και σιζαπρίδη ταυτόχρονα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιμήκυνση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανόμενης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και πιμοζίδη ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.3).

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 κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3). Σε μια μελέτη με 14 υγιείς εθελοντές στους οποίους η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε παράλληλα με την τερφεναδίνη βρέθηκε αύξηση του όξινου μεταβολίτη της τερφεναδίνης στον ορό κατά δύο ή τρεις φορές και επιμήκυνση του διαστήματος QT, χωρίς όμως να παρατηρηθούν κλινικά ανιχνεύσιμες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόμοια επίδραση έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση αστεμιζόλης σε συνδυασμό με άλλα μακρολίδια.

Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας

Αναφορές μετά την κυκλοφορία έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με την εργοταμίνη ή τη διυδροεργοταμίνη συσχετίστηκε με οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα που χαρακτηρίζεται από αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.3).

Από στόματος μιδαζολάμη

Όταν η μιδαζολάμη συγχορηγείται με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα), παρατηρείται αύξηση της AUC της μιδαζολάμης κατά 7 φορές μετά την από στόματος χορήγηση της μιδαζολάμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της από στόματος μιδαζολάμης και κλαριθρομυκίνης αντενδείκνυται. (βλ. παράγραφο 4.3)

Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες)

Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), καθώς οι στατίνες αυτές μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του CYP3A4 και η ταυτόχρονη αγωγή με κλαριθρομυκίνη αυξάνει τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Αναφορές ραβδομυόλυσης έχουν υπάρξει για ασθενείς που λάμβαναν κλαριθρομυκίνη ταυτόχρονα με στατίνες. Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με άλλες στατίνες. Εάν η αγωγή με κλαριθρομυκίνη δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, τότε η θεραπεία με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται κλαριθρομυκίνη με στατίνες. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης με στατίνες δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται να συνταγογραφείται η ελάχιστη εγκεκριμένη δόση της στατίνης. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση μιας στατίνης που δεν εξαρτάται από το μεταβολισμό μέσω του CYP3A (π.χ. φλουβαστατίνη). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

Φάρμακα που είναι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βαλσαμόχορτο (St John's wort)), μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικά επίπεδα της κλαριθρομυκίνης, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθούνται τα επίπεδα στο πλάσμα του επαγωγέα CYP3A, τα οποία θα μπορούσαν να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από την κλαριθρομυκίνη (βλ. επίσης τις σχετικές πληροφορίες του προϊόντος για τη χορήγηση του αναστολέα CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπουτίνης και κλαριθρομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ορού της ριφαμπουτίνης και τη μείωση των επιπέδων ορού της κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με αυξημένο κίνδυνο ραγοειδίτιδας.

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

Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και ριφαπεντίνη

Ισχυροί επαγωγείς του του υτοχρώματος P450 του μεταβολικού συστήματος όπως η εφαβιρένζη, η νεβιραπίνη, η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη και η ριφαπεντίνη μπορεί να επιταχύνουν το μεταβολισμό της κλαριθρομυκίνης και, ως εκ τούτου, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα, ενώ αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της 14(R)-υδροξύ- κλαριθρομυκίνης (14-OH-clarithromycin), ενός μεταβολίτη που επίσης είναι δραστικός έναντι των μικροβίων. Εφόσον οι αντιμικροβιακές δράσεις της κλαριθρομυκίνης και της 14-OH - clarithromycin είναι διαφορετικές για διαφορετικά μικρόβια, το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επηρεαστεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης και των ενζυμικών επαγωγέων.

EtravirineΕτραβιρίνη

Η έκθεση της κλαριθρομυκίνης μειώθηκε με τηνετραβιρίνη. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη 14-OH-clarithromycin αυξήθηκαν. Επειδή η 14-OH- clarithromycin έχει μειωμένη δραστηριότητα στο σύμπλεγμα από μυκοβακτηρίδια της ομάδας *Mycobacterium avium* complex, (MAC), η συνολική δραστηριότητα έναντι αυτού του παθογόνου μπορεί να μεταβληθεί. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές της κλαριθρομυκίνης λύσεις για τη θεραπεία του MAC.

Φλουκοναζόλη

Η Ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης 200 mg την ημέρα και κλαριθρομυκίνης 500 mg δύο φορές την ημέρα 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 της 14-OH-clarithromycin σε σταθερή κατάσταση δεν επηρεάστηκαν σημαντικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της φλουκοναζόλης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της κλαριθρομυκίνης.

Ριτοναβίρη

Μία φαρμακοκινητική μελέτη έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση 200 mg ριτοναβίρης 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 ριτοναβίρη. Παρατηρήθηκε πλήρης αναστολή της βιοσύνθεσης της 14-OH-clarithromycin. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται μείωση της δόσης λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης. Ωστόσο, για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να προσαρμόζεται η δόση σύμφωνα με τα ακόλουθα: για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη 30 έως 60 ml/min η δόση της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%: Για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <30 ml/min η δόση της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 75%, χορηγώντας την κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1g (1000mg) την ημέρα δεν πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με ριτοναβίρη.

Παρόμοιες αναπροσαρμογές των δόσεων θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία όταν η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους HIV αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων της αταζαναβίρης και της σακουιναβίρης (βλ. παρακάτω, Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις).

Επίδραση της κλαριθρομυκίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιαρρυθμικά

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

Έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία περιστατικά υπογλυκαιμίας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και δισοπυραμίδης. Συνεπώς, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και δισοπυραμίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες/Ινσουλίνη

Μαζί με τη χρήση ορισμένων υπογλυκαιμικών φαρμάκων, όπως η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει αναστολή του ενζύμου CYP3A και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία, όταν χρησιμοποιούνται οι ουσίες αυτές ταυτόχρονα. Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A

Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης, γνωστού αναστολέα του CYP3A, και ενός φαρμάκου που μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A ενδέχεται να συνοδεύεται από αύξηση της συγκεντρώνσης του φαρμάκου που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει αμφοτέρως τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συγχορηγούμενου 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 γνωστό ή πιθανό ότι μεταβολίζονται από το ίδιο ισoenζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλοσταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κουετιαπίνη), πιμοζίδη, κινιδίνη, ριφαμπουτίνη, σιλδεναφίλη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τερφεναδίνη, τριαζολάμη και βινβλαστίνη, αλλά δεν περιλαμβάνονται μόνο αυτά στη λίστα.

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

Ομεπραζόλη

Κλαριθρομυκίνη (500 mg κάθε 8 ώρες) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (40 mg την ημέρα) σε υγιή ενήλικα 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 συγχορηγήθηκε με κλαριθρομυκίνη.

Σιδεναφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη

Κάθε ένας από τους παραπάνω αναστολείς φωσφοδιεστεράσης που μεταβολίζεται, τουλάχιστον μερικώς, από το CYP3A και το CYP3A μπορεί να αναστέλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης με σιδεναφίλη, ταδαλαφίλη ή βαρδεναφίλη είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στον αναστολέα φωσφοδιεστεράσης. Μείωση της δοσολογίας της σιδεναφίλης, ταδαλαφίλης και βαρδεναφίλης πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται με κλαριθρομυκίνη.

Θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική ($p \leq 0,05$) αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης και καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν και τα δύο αυτά φάρμακα χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με κλαριθρομυκίνη.

Τολτεροδίνη

Η κύρια οδός μεταβολισμού της τολτεροδίνης είναι μέσω του ισόμορφου 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6). Ωστόσο, σε ένα υποσύνολο πληθυσμού που στερείται του 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 της τολτεροδίνης στον ορό. Μείωση της δοσολογίας της τολτεροδίνης μπορεί να είναι απαραίτητη με την παρουσία των αναστολέων CYP3A, όπως η κλαριθρομυκίνη στον πληθυσμό που έχει φτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6.

Τριαζολοβενζοδιαζεπίνες (π.χ. αλπραζολάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη)

Όταν η μιδαζολάμη συγχορηγήθηκε με δισκία κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα), η AUC της μιδαζολάμης αυξήθηκε 2,7 φορές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης. Εάν συγχορηγούνται ενδοφλέβια μιδαζολάμη και κλαριθρομυκίνη, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται στενά με σκοπό τη ρύθμιση της δόσης. Χορήγηση φαρμάκων που περιέχουν μιδαζολάμη μέσω του στοματικού βλεννογόνου, η οποία θα μπορούσε να παρακάμψει την προ-συστημική αποβολή του φαρμάκου, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλληλεπίδραση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας μιδαζολάμης και όχι με την αλληλεπίδραση μετά από στόματος χορήγηση μιδαζολάμης. 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 μεταβολίζονται από το CYP3A (τεμαζεπάμη, νιτραζεπάμη, λοραζεπάμη) δεν είναι πιθανή μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μετά την κυκλοφορία υπήρξαν αναφορές φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και δράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (π.χ. υπνηλία και σύγχυση) με ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης και τριαζολάμης. Συνιστάται έλεγχος του ασθενούς για αυξημένες φαρμακολογικές δράσεις από το ΚΝΣ.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Κολχικίνη

Η κολχικίνη είναι ένα υπόστρωμα και για το CYP3A και για το μεταφορέα της εκροής, Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρgp). Η κλαριθρομυκίνη καθώς και τα άλλα μακρολίδια είναι γνωστά για την αναστολή της CYP3A και Ρgp. Όταν η κλαριθρομυκίνη και η κολχικίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, η αναστολή της Ρgp και/ή της CYP3A από την κλαριθρομυκίνη είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην κολχικίνη. Η ταυτόχρονη χρήση της κλαριθρομυκίνης και της κολχικίνης αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Διγοξίνη

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

Ζιδοβουδίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση από το στόμα δισκίων κλαριθρομυκίνης και ζιδοβουδίνης σε ενήλικους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της ζιδοβουδίνης σταθερής κατάστασης. 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 με χρονική διαφορά 4 ωρών μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν φαίνεται να εκδηλώνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς προσβεβλημένους από HIV που παίρνουν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης μαζί με ζιδοβουδίνη ή διδεοξυϊνοσίνη. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι πιθανή όταν η κλαριθρομυκίνη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Φαινοτοΐνη και βαλπροάτη

Έχουν υπάρξει αυθόρμητες ή δημοσιευμένες αναφορές αλληλεπίδρασης με αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένης της κλαριθρομυκίνης και φαρμάκων που δεν πιστεύεται ότι μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη και βαλπροάτη). Συνιστώνται προσδιορισμοί των επιπέδων ορού για τα φάρμακα αυτά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κλαριθρομυκίνη. Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό.

Αμφίδρομες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Αταζαβανίρη

Αμφότερες η κλαριθρομυκίνη και η αταζαβανίρη είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Η συγχορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα) με αταζαβανίρη (400 mg μία φορά την ημέρα) είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 2 φορές της έκθεσης στην κλαριθρομυκίνη και μείωση κατά 70% στην έκθεση στην 14-OH-clarithromycin, με αύξηση 28% της AUC της αταζαβανίρης. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η μείωση της δόσολογίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 mL/min), η δόση της κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 50%. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, η δόση κλαριθρομυκίνης πρέπει να ελαττώνεται κατά 75% χρησιμοποιώντας μία κατάλληλη μορφή της κλαριθρομυκίνης. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες των 1000 mg την ημέρα δεν πρέπει να συγχορηγούνται με αναστολείς πρωτεάσης.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Συνιστάται προσοχή σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης και αναστολέων διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη), λόγω του κινδύνου υπότασης. Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης, καθώς και των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, στο

πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της αλληλεπίδρασης. Υπόταση, βραδυαρρυθμίες και γαλακτική οξέωση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα κλαριθρομυκίνη και βεραπαμίλη.

Ιτρακοναζόλη

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

Σακουιναβίρη

Αμφότερες η κλαριθρομυκίνη και η σακουιναβίρη είναι υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A και υπάρχει απόδειξη μίας αμφίδρομης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Ταυτόχρονη χορήγηση της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα) και της σακουιναβίρης (μαλακά καψάκια ζελατίνης 1200 mg τρεις φορές την ημέρα) σε 12 υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα οι τιμές AUC και C_{max} της σακουιναβίρης σε σταθερή κατάσταση 177% και 187% υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν όταν η σακουιναβίρη χορηγήθηκε μόνης της. 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 δόσολογίας όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται για περιορισμένο χρονικό διάστημα στις δόσεις που έχουν μελετηθεί. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε το μαλακό καψάκιο ζελατίνης μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του σκληρού καψακίου ζελατίνης σακουιναβίρης. Παρατηρήσεις από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που έγιναν με σακουιναβίρη μόνο της μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των δράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία σακουιναβίρης/ριτοναβίρης. Όταν η σακουιναβίρη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδεχόμενες δράσεις της ριτοναβίρης στην κλαριθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά την κύηση δεν έχει επιβεβαιωθεί. Ως εκ τούτου, δε συνιστάται η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης χωρίς προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων.

Θηλασμός

Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά τον θηλασμό των νεογνών δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της κλαριθρομυκίνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Πριν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο εμφάνισης ζάλης, λιγνυ, σύγχυσης και αποπροσανατολισμού λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές και κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς είναι το κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος και αλλοίωση της γεύσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες σε ένταση και είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των μακρολιδικών αντιβιοτικών.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών μεταξύ πληθυσμού ασθενών με ή χωρίς προϋπάρχουσες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια.

Ο ακόλουθος πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία με κλαριθρομυκίνη κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Οι αντιδράσεις που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανά συσχετιζόμενες με την κλαριθρομυκίνη εμφανίζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και άγνωστες (ανεπιθύμητες ενέργειες από εμπειρία μετά την κυκλοφορία, δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας όταν η σοβαρότητα ήταν δυνατό να εκτιμηθεί.

| Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σχετικά με την κλαριθρομυκίνη | | | | |
|---|---|--|--|---|
| Κατηγορία οργάνου συστήματος | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ | Μη γνωστές* (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | | Καντιντίαση, λοίμωξη ^{***} , κανλοίμωξη του κόλπου | Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | | Λευκοπενία, Θρομβοπενία ^{***} | Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος ⁵ | | | Υπερευαισθησία | Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | | Ανορεξία, μειωμένη όρεξη | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | | Αϋπνία | Άγχος, νευρικότητα ^{***} , | Ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | Δυσγευσία, κεφαλαλγία, διαταραχές της γεύσης | Ζάλη, υπνηλία, τρόμος | Σπασμός, αγευσία, παροσμία, ανοσμία, παραισθησία |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | | Ίλιγγος, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές | Κώφωση |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών | κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή |
| Αγγειακές διαταραχές | | | | Αιμορραγία |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | | Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος | Γαστρίτιδα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός | Οξεία παγκρεατίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση | Ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός |

| | | | | |
|--|--|-----------------------|--|--|
| | | | αυξημένη | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Εξάνθημα, υπεριδρωσία | Κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες ^{***} | Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. <u>οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)</u> , σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ακμή) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | Μυϊκοί σπασμοί ^{***} | Ραβδομυόλυση ^{**} , μυοπάθεια |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | | | | Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | | Πυρεξία ^{***} , εξασθένιση | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | | | Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, χρώμα ούρων μη φυσιολογικό |

* Επειδή αυτές οι αντιδράσεις έχουν αναφερθεί αυθόρμητα από έναν πληθυσμό απροσδιόριστου αριθμού, δεν είναι πάντα δυνατό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους ή να προσδιορισθεί ότι σχετίζονται με τη λήψη των φαρμάκων. Η έκθεση των ασθενών υπολογίζεται να είναι μεγαλύτερη από 1 δισεκατομμύριο ημέρες θεραπείας για την κλαριθρομυκίνη.

** Σε ορισμένες από τις αναφορές για ραβδομυόλυση (Ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί μόνο για τη μορφή Δισκία Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης -συμπεριλαμβάνεται στην ΠΧΠ της εν λόγω μορφής), η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα γνωστά ότι έχουν συσχετισθεί με ραβδομυόλυση (όπως στατίνες, φιμπράτες, κολχικίνη ή αλλοπουρινόλη).

*** Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μόνο για τη μορφή Κοκκία για Πόσιμο Ενωίωμα

Σε μερικές από τις αναφορές για ραβδομυόλυση, η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με στατίνες, φιμπράτες, κολχικίνη ή αλλοπουρινόλη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας, μερικές εκ των οποίων έχουν συμβεί σε ασθενείς με ταυτόχρονη λήψη από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων ή ινσουλίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπάρχει κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας και σημαντικής αύξησης του INR και του χρόνου προθρομβίνης όταν η κλαριθρομυκίνη συγχωρηγείται με βαρφαρίνη. Το INR και οι χρόνοι προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, καθόσον οι ασθενείς λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και από του στόματος αντιπηκτικά ταυτόχρονα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές εμφάνισης δισκίων κλαριθρομυκίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στα κόπρανα, πολλές από τις οποίες έχουν συμβεί σε ασθενείς με ανατομικές (συμπεριλαμβανομένων ειλεοστομίας ή κολοστομίας) ή λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος με μειωμένους χρόνους διέλευσης από το γαστρεντερικό. Σε αρκετές αναφορές, τα κατάλοιπα δισκίων έχουν εμφανιστεί στα πλαίσια διάρροιας. Συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάλοιπα δισκίων στα κόπρανα και μη βελτιούμενη εικόνα στην κατάστασή τους να αλλάξουν σε μια διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή κλαριθρομυκίνης (π.χ. εναιώρημα) ή σε άλλο αντιβιοτικό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με το παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών. Ως εκ τούτου, σε παιδιά κάτω των 12 ετών θα πρέπει να χορηγείται παιδιατρικό εναιώρημα κλαριθρομυκίνης.

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Σε ασθενείς με εκδήλωση AIDS και άλλους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις υψηλότερες δόσεις της κλαριθρομυκίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα και για λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, ήταν συχνά δύσκολο να διακριθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως σχετίζονταν με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης από υποκείμενα σημεία ασθένειας από Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή συνοδού ασθένειας.

Σε ενήλικες ασθενείς, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνολική ημερήσια δόση των 1000mg και 2000mg κλαριθρομυκίνης ήταν: ναυτία, έμετος, διαταραχές της γεύσης, κοιλιακό άλγος, διάρροια, εξάνθημα, μετεωρισμός, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διαταραχές της ακοής, αυξημένες τρανσαμινάσες ορού SGOT και SGPT. Επιπλέον περιστατικά χαμηλής συχνότητας συμπεριέλαβαν δύσπνοια, αϋπνία και ξηροστομία. Τα περιστατικά ήταν συγκρίσιμα για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 1000mg και 2000mg, αλλά ήταν γενικά περίπου 3 έως 4 φορές συχνότερα για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν συνολική ημερήσια δόση 4000mg κλαριθρομυκίνης.

Σε αυτούς τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η αξιολόγηση των βιολογικών παραμέτρων βασίστηκε στην ανάλυση τιμών που δεν ήταν έντονα διαταραγμένες (αποκλείοντας τις ακραίες ανώτερες και κατώτερες τιμές) σε κάθε συγκεκριμένη δοκιμασία. Με βάση τα κριτήρια αυτά, περίπου 2% έως 3% αυτών των ασθενών που έλαβαν 1000mg ή 2000mg την ημέρα κλαριθρομυκίνης είχαν αυξημένα επίπεδα των SGOT και SGPT, και χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών σε αυτές τις δύο δοσολογικές ομάδες είχαν επίσης υψηλά επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος. Ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα μη φυσιολογικών τιμών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 4000mg την ημέρα για όλες τις παραμέτρους εκτός των λευκών αιμοσφαιρίων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Από τις αναφορές που υπάρχουν προκύπτει ότι μετά τη λήψη μεγάλης ποσότητας κλαριθρομυκίνης πρέπει να αναμένονται γαστρεντερικά συμπτώματα. Ένας ασθενής ο οποίος είχε ιστορικό διπολικής διαταραχής έλαβε 8 γραμμάρια κλαριθρομυκίνης και παρουσίασε μεταβολή νοητικού επιπέδου, παρανοϊκή συμπεριφορά, υποκαλαιμία και υποξαιμία.

Θεραπεία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακό για συστηματική χορήγηση, μακρολίδη, κωδικός ATC: J01FA09

Η κλαριθρομυκίνη είναι ημισυνθετικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, προϊόν υποκατάστασης της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 6 με ομάδα CH₃O στο λακτονικό δακτύλιο της ερυθρομυκίνης. Συγκεκριμένα η κλαριθρομυκίνη είναι 6-O-μεθυλερυθρομυκίνη Α. Πρόκειται για άσπρη, άοσμη, πικρή σκόνη, αδιάλυτη στο νερό και διαλυτή στην αιθανόλη, μεθανόλη και ακετονιτρίλιο. Το μοριακό βάρος είναι 747,96.

Μικροβιολογία

Η κλαριθρομυκίνη ασκεί την αντιβακτηριδιακή της δράση από τη 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) της κλαριθρομυκίνης είναι συνήθως κατά ένα log₂ δραστικότερες από τις MICs της ερυθρομυκίνης.

Τα εργαστηριακά (in vitro) στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η κλαριθρομυκίνη έχει άριστη δράση εναντίον των *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Στοιχεία in vitro και in vivo δείχνουν ότι η κλαριθρομυκίνη είναι δραστική εναντίον κλινικώς σημαντικών μυκοβακτηριδιακών στελεχών. Έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά του *Helicobacter pylori* και η δράση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ουδέτερο pH παρά σε όξινο. Τα δεδομένα in vitro δείχνουν ότι τα στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas* καθώς και άλλα Gram αρνητικά μη ζυμούντα τη λακτόζη δεν είναι ευαίσθητα στην κλαριθρομυκίνη.

Η κλαριθρομυκίνη αποδείχθηκε δραστική εναντίον των περισσότερων στελεχών των κάτωθι μικροοργανισμών in vitro και σε κλινικές λοιμώξεις, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1:

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (όχι ανθεκτικός στη μεθικιλίνη)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Άλλοι Μικροοργανισμοί

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Chlamydia trachomatis

Μυκοβακτηρίδια

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium avium complex (MAC) που αποτελείται από:

-*Mycobacterium avium*

-*Mycobacterium intracellulare*

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii.

Η παραγωγή β-λακταμάσης δε φαίνεται να επηρεάζει τη δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης.

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

Ελικοβακτηρίδιο

Helicobacter pylori

Σε καλλιέργειες που έγιναν πριν από τη θεραπεία, απομονώθηκε *H.pylori* και οι MIC's της κλαριθρομυκίνης προσδιορίστηκαν πριν από τη θεραπεία σε 104 ασθενείς. Από αυτούς τέσσερις ασθενείς είχαν ανθεκτικά στελέχη, δύο ασθενείς είχαν ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη και 98 ασθενείς είχαν ευαίσθητα στελέχη.

Τα ακόλουθα in vitro δεδομένα είναι διαθέσιμα, **αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη**. Η κλαριθρομυκίνη δείχνει in vitro δραστικότητα εναντίον των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών. Εντούτοις, η ασφάλεια και δραστικότητα της κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία των κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Streptococcus agalactiae

Streptococci (Group C, F, G)

Viridans group streptococci

Αερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Αναερόβιοι Gram-Θετικοί μικροοργανισμοί

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Αναερόβιοι Gram-Αρνητικοί μικροοργανισμοί

Bacteroides melaninogenicus

Σπιροχαίτες

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Καμπυλοβακτηρίδια

Campylobacter jejuni

Ο κύριος μεταβολίτης της κλαριθρομυκίνης στον άνθρωπο και σε πιθήκους είναι ένας βακτηριοκτόνος δραστικός μεταβολίτης, η 14-OH-clarithromycin. Ο μεταβολίτης αυτός είναι εξίσου δραστικός ή 1-2 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία για τους περισσότερους μικροοργανισμούς ενώ στον *H. influenzae* παρουσιάζει διπλάσια 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* και *H. influenzae*. Αυτή η δραστικότητα ήταν περισσότερο εμφανής σε

χοίρους guinea με λοίμωξη από *Legionella*. Μία ενδοπεριτοναϊκή δόση κλαριθρομυκίνης 1,6 mg/kg/ημέρα ήταν δραστικότερη από 50 mg/kg/ημέρα ερυθρομυκίνης.

Τεστ ευαισθησίας

Οι ποσοτικές μέθοδοι που προϋποθέτουν μετρήσεις της διαμέτρου της ζώνης αναστολής 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). Οι ερμηνείες συσχετίζουν τις διαμέτρους των ζωνών αναστολής του δίσκου ευαισθησίας με τις τιμές MIC της κλαριθρομυκίνης. Οι MIC προσδιορίζονται βάσει των μεθόδων διαλυτοποίησης με ζυμό κρέατος και άγαρ.

Με τη μέθοδο αυτή ο χαρακτηρισμός του εργαστηρίου "ευαίσθητος", σημαίνει ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "ανθεκτικός" σημαίνει ότι δε θεωρείται πιθανό ο παθογόνος μικροοργανισμός να ανταποκριθεί στη θεραπεία. Ο χαρακτηρισμός "μετρίως 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 μg/ml του φαρμάκου και ανθεκτικός όταν η MIC είναι >8 μg/ml.

Κλινικές μελέτες

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μη-μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις

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

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

Κλινική εμπειρία σε ασθενείς με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις:

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

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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 250 mg είναι της τάξεως του 50%. Η λήψη τροφής επιβραδύνει ελαφρώς την απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης και το σχηματισμό του δραστικού αντιμικροβιακού μεταβολίτη 14-OH-clarithromycin, ενώ δεν επηρεάζει το μέγεθος της βιοδιαθεσιμότητάς τους.

Κατανομή, Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

In vitro

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η κλαριθρομυκίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κατά 70% περίπου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 0,45 έως 4,5 mcg/ml.

Υγιείς εθελοντές

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

Η μελέτη μιας δόσεως σε ενήλικες, έδειξε ότι η συνολική βιοδιαθεσιμότητα της παιδιατρικής μορφής είναι ισοδύναμη ή ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του δισκίου (η δόση εκάστου ήταν 250 mg). Η χορήγηση της παιδιατρικής μορφής, όπως και του δισκίου, συγχρόνως με την τροφή οδηγεί σε ελαφρά καθυστέρηση της απορρόφησης αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική απορρόφηση της κλαριθρομυκίνης. Συγκριτικά η C_{max} , AUC και ο χρόνος ημίσειας ζωής του παιδιατρικού εναιωρήματος της κλαριθρομυκίνης (παρουσία τροφής) ήταν 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg x h/ml και 3,7 ώρες ενώ για το δισκίο (νήστεως) ήταν αντίστοιχα 1,10 mcg/ml, 6,3 mcg x h/ml και 3,3 ώρες.

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

Οι υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νήστεως παρουσιάζουν μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα 2 ώρες μετά από του στόματος λήψη. Με τη χορήγηση δοσολογίας 2 φορές την ημέρα χρησιμοποιώντας δισκία των 250 mg ανά 12ωρο, τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται μετά από 2 έως 3 ημέρες και είναι της τάξης του 1 mcg/ml. Με τη χορήγηση δόσης 500 mg ανά 12 ώρες, οι μέγιστες αντίστοιχες συγκεντρώσεις ήταν 2 έως 3 mcg/ml.

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

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

Ασθενείς

Η κλαριθρομυκίνη και ο 14-OH-μεταβολίτης της κατανέμονται ευρύτατα στους ιστούς και στα υγρά του οργανισμού. Οι συγκεντρώσεις των ιστών είναι συνήθως πολλαπλάσιες από τις συγκεντρώσεις του ορού. Παραδείγματα αντιστοιχών συγκεντρώσεων σε ιστούς και στον ορό δίνονται παρακάτω:

| ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ (μετά από 250 mg ανά 12ωρο) | | |
|--|---------------|---------------|
| Τύπος Ιστού | 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 εναιωρήματος σε ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση του φαρμάκου στα παιδιά, η δε τροφή δεν έδειξε να επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ή τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, με εξαίρεση μικρή μόνο καθυστέρηση στην έναρξη της απορρόφησης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που καταγράφησαν μετά την 9η δόση την 5η ημέρα της θεραπείας, ήταν οι εξής για το μητρικό φάρμακο: C_{max} 4,60 mcg/ml, AUC 15,7 mcg x h/ml και T_{max} 2,8 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές για το μεταβολίτη 14-OH-clarithromycin ήταν: 1,64 mcg/ml, 6,69 mcg x h/ml και 2,7 ώρες αντίστοιχα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού προσδιορίστηκε στις 2,2 ώρες και 4,3 ώρες για τη μητρική ουσία και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη συγκρίθηκε μια ομάδα υγιών εθελοντών με μια ομάδα ασθενών με μειωμένη ηπατική λειτουργία σε δόση των 250 mg 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες και μία επιπλέον δόση την τρίτη ημέρα. Τα επίπεδα στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση και η γενική κάθαρση της κλαριθρομυκίνης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις του 14-OH-μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία. Η μείωση της 14-υδροξυλίωσης της μητρικής ουσίας αντισταθμίστηκε εν μέρει με αντίστοιχη αύξηση της νεφρικής κάθαρσης της τελευταίας, με αποτέλεσμα τα παρόμοια επίπεδα κλαριθρομυκίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με μειωμένη ηπατική δυσλειτουργία 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 δυσλειτουργία

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 δυσλειτουργία. Τα επίπεδα πλάσματος, η ημιπερίοδος ζωής, η C_{max} και η C_{min} καθώς και οι AUCs τόσο της κλαριθρομυκίνης όσο και του 14-OH-μεταβολίτη παρουσίασαν αύξηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. 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 δυσλειτουργία, τόσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Ηλικιωμένα άτομα

Έγινε επίσης μια 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.

Ασθενείς με λοιμώξεις από *Mycobacterium avium*

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

Στα παιδιά με AIDS που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δοσολογίες των 15 έως 30 mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, οι σταθερές C_{max} κυμαίνονται μεταξύ 8 και 20 mcg/ml. Έχουν όμως παρατηρηθεί και τιμές C_{max} έως και 23 mcg/ml σε παιδιά με AIDS που έπαιρναν εναιώρημα κλαριθρομυκίνης στη δοσολογία των 30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (b.i.d). Σε αυτές τις υψηλές δόσεις, ο χρόνος υποδιπλασιασμού φάνηκε να επιμηκύνεται σε σύγκριση με αυτόν που έχει διαπιστωθεί στους υγιείς εθελοντές που πήραν κανονική δόση. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ο μακρύτερος χρόνος υποδιπλασιασμού που έχουν παρατηρηθεί με αυτές τις υψηλές δοσολογίες, είναι συμβατές με τη γνωστή μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά της κλαριθρομυκίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία, μεσοπρόθεσμη και χρόνια τοξικότητα

Οι τιμές LD₅₀ για οξεία χορήγηση από του στόματος εναιωρήματος κλαριθρομυκίνης χορηγούμενου σε επίμυς ηλικίας 3 ημερών ήταν 1290 mg/kg για τα αρρένα και 1230 mg/kg για τα θήλα. Οι τιμές LD₅₀ σε αρουραίους 3 ημερών ήταν 1330 mg/kg για τα αρρένα και 1270 mg/kg για τα θήλα ζώα. Σαν συγκριτικά στοιχεία η LD₅₀ της

κλαριθρομυκίνης χορηγούμενης από το στόμα είναι γύρω στα 2700 mg/kg στους ενήλικες επίμυς και στα 3000 mg/kg στους ενήλικες αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα που αφορούν άλλα αντιβιοτικά πενικιλινούχα, κεφαλοσπορίνες και μακρολίδια, όπου γενικά, η LD₅₀ είναι μικρότερη στα ζώα νεαρής ηλικίας συγκριτικά μ' αυτή στους ενήλικες.

Κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και στους επίμυς και στους αρουραίους, το σωματικό τους βάρος μειώθηκε ή η αυξημένη καταστολή τους και η θηλάζουσα συμπεριφορά τους και η αυτόματη κινητικότητα περιορίστηκαν. Η νεκροψία που πραγματοποιήθηκε στα πειραματόζωα που πέθαναν έδειξε σκουροκοκκινόχρους πνεύμονες στους επίμυς και στο 25% των αρουραίων. Στους αρουραίους που πήραν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις των 2197 mg/kg και πάνω, παρατηρήθηκε σκουροκοκκινόχρωμα ουσία στα έντερα των ζώων που αποδόθηκε σε αιμορραγίες. Τα ζώα αυτά πέθαναν λόγω εξασθένησης που προκλήθηκε από τη μείωση του θηλασμού ή από την εντερική αιμορραγία.

Αρουραίοι 5 ημερών, πριν από τον απογαλακτισμό, πήραν για 2 εβδομάδες εναιώρημα κλαριθρομυκίνης σε δόσεις των 0, 15, 55 και 200 mg/kg/ημέρα. Σε σύγκριση με τα ζώα της ομάδας ελέγχου, τα ζώα που έλαβαν δόσεις των 200 mg/kg/ημέρα, παρουσίασαν στασιμότητα του σωματικού βάρους, ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη και κατά μέσον όρο αύξηση του βάρους των νεφρών. Σ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε επίσης διάσπαρτη κενοτοπιώδης εκφύλιση ελαφρού ή μέτριου βαθμού στο επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων καθώς και μια αυξημένη επίπτωση νεφρικών βλαβών. Σ' αυτή τη μελέτη καθορίστηκε ως ατοξική η δοσολογία των 55 mg/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 150 mg 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 150 mg/kg είχαν μικρότερο μέσο σωματικό βάρος στις 3 πρώτες εβδομάδες, μια ελάττωση της μέσης τιμής της λευκωματίνης ορού καθώς και μία μέση αύξηση βάρους του ήπατος.

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

Η κλαριθρομυκίνη χορηγήθηκε από το στόμα για 4 εβδομάδες σε σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagle" ηλικίας 3 εβδομάδων στις δόσεις των 0, 30, 100 και 300 mg/kg. Τα σκυλιά παρακολούθηθηκαν επίσης για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος ούτε αλλαγή στη γενική κατάσταση των ζώων. Η νεκροψία δεν έδειξε ανωμαλίες. Στα ζώα που έλαβαν δόσεις 300 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση αφενός μεν στο οπτικό μικροσκόπιο λιπώδεις εναποθέσεις στα κεντρικά ηπατοκύτταρα των λοβίων καθώς και κυτταρική διήθηση των πυλαίων δομών. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, διαπιστώθηκε αύξηση στα ενδοηπατοκυτταρικά λιπώδη σταγονίδια. Για τα σκυλιά νεαρής ηλικίας "Beagles", οι τοξικές δόσεις θεωρήθηκαν ότι υπερβαίνουν τα 300 mg/kg και ως ατοξική η δοσολογία των 100 mg/kg.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και τερατογένεση

Μελέτες γονιμότητας και αναπαραγωγής έδειξαν ότι ημερήσιες δόσεις 150 έως 160 mg/kg σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν είχαν δυσμενείς επιδράσεις στο 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 ενδοφλεβίως), 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, στατιστικώς μη σημαντική επίπτωση (περίπου 6%) καρδιαγγειακών ανωμαλιών. Θεωρήθηκε ότι οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε ανεξάρτητη έκφραση γενετικών αλλαγών στην αποικία. Δύο μελέτες σε ποντικούς έδειξαν κυμαινόμενη επίπτωση λυκοστόματος (3-30%) μετά από δόσεις κατά 70 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες συνήθεις θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο (500 mg 2 φορές την ημέρα). Οι ανωμαλίες αυτές δε διαπιστώθηκαν όμως σε δόσεις κατά 35 φορές υψηλότερες από τις ανώτατες δόσεις που συνιστώνται στον άνθρωπο, γεγονός που σημαίνει ότι πρόκειται για τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβρυο μάλλον παρά καθαυτή τερατογενετική επίδραση.

Έχει δείχθει ότι στον πίθηκο, η κλαριθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου όταν χορηγείται από την 20ή ημέρα της κυήσεως, σε περίπου δεκαπλάσια δόση από την ανώτατη συνήθη θεραπευτική δόση που χορηγείται στον άνθρωπο (500 mg 2 φορές την ημέρα). Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην τοξικότητα

των πολύ υψηλών δόσεων του φαρμάκου στη μητέρα. Συμπληρωματική μελέτη σε εγκύους πιθήκους με δόσεις μεγαλύτερες κατά 2,5 έως 5 φορές από τη μέγιστη συνήθη ημερήσια κλινική δόση, δεν έδειξε συγκεκριμένο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η δοκιμασία θανατηφόρου δυναμικού σε ποντικούς με 1000 mg/kg την ημέρα (περίπου 70 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση των 500 mg 2 φορές την ημέρα στον άνθρωπο) ήταν σαφώς αρνητική για μεταλλαξιογόνο δράση, και μια μελέτη Τμήματος 1 σε αρουραίους που έλαβαν μέχρι και 500 mg/kg την ημέρα (περίπου 35 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση των 500 mg 2 φορές την ημέρα στον άνθρωπο) επί 80 ημέρες, δεν έδειξε λειτουργική υπογονιμότητα στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στην παρατεταμένη αυτή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων κλαριθρομυκίνης.

Μεταλλαξιγένεση

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CLARITHROMYCIN** για την **μορφή: Κοκκία για Πόσιμο Εναιώρημα 250mg/5ML** ορίζεται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ΌΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ® 250 mg/5 ml Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

(κλαριθρομυκίνη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς του είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Όνομα Προϊόντος και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Όνομα Προϊόντος
- 3 Πώς να πάρετε το Όνομα Προϊόντος
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Όνομα Προϊόντος
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Όνομα Προϊόντος και ποια είναι η χρήση του

Αντιβιοτικό φάρμακο της κατηγορίας των μακρολιδών.

Το παιδιατρικό εναιώρημα Όνομα Προϊόντος 250 mg/5 ml ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ευαίσθητους μικροοργανισμούς στην κλαριθρομυκίνη. Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Όνομα Προϊόντος

Μην πάρετε το Όνομα Προϊόντος

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαίσθησίας) του παιδιού σας στα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6.).
- μαζί με φάρμακα που περιέχουν ασεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη και τερφεναδίνη.
- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρές διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό
- εάν έχετε ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT (συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT) ή κοιλιακής καρδιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).
- μαζί με αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης (στατίνες) που μεταβολίζονται εκτενώς μέσω του CYP3A4 (λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης.
- σε περίπτωση υποκαλιαιμίας (κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT).
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία.
- μαζί με τις δραστικές ουσίες ticagrelor και ranolazine.
- μαζί με τη δραστική ουσία κολχικίνη.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Όνομα Προϊόντος

Ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που το παιδί σας:

- Υποφέρει από νεφρική ανεπάρκεια
- Έχει προβλήματα με το συκώτι
- Έχει υποκαλιαιμία

- Έχει υπομαγνησισαιμία (παθολογικά χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα)
- Παρουσιάζει διάρροια
- Έχει σοβαρή και παρατεταμένη λοίμωξη

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Όνομα Προϊόντος.

Άλλα φάρμακα και Όνομα Προϊόντος

Οι ενήλικες γυναίκες πριν λάβουν το εναιώρημα Όνομα Προϊόντος θα πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης σε παιδιά με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κάτω των 20 μηνών δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Όνομα Προϊόντος

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται κατωτέρω, εφόσον απαιτείται ειδική προσοχή και μπορεί να χρειασθεί τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη:

- κολχικίνη
- τριαζολοβενζοδιαζεπίνες, όπως τριαζολάμη και μιδαζολάμη
- από στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες / Ινσουλίνη, όπως νατεγλινίδη και ρεπαγλινίδη
- από στόματος αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη
- άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά καθώς και λινκομυκίνη και κλινδαμυκίνη
- αναστολείς της HMG-CoA Ρεδουκτάσης (στατίνες), όπως λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη. Εάν η αγωγή με κλαριθρομυκίνη δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, τότε η θεραπεία με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χρήση κλαριθρομυκίνης με στατίνες δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται να συνταγογραφείται η ελάχιστη εγκεκριμένη δόση της στατίνης. Μπορεί επίσης να εξεταστεί η χρήση μιας στατίνης που δεν εξαρτάται από το μεταβολισμό μέσω του CYP3A (π.χ. φλουβαστατίνη).

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

- σιζαπρίδη, πιμοζίδη, αστεμιζόλη και τερφεναδίνη
- εργοταμίνη/ διυδροεργοταμίνη
- από στόματος μιδαζολάμη
- αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες)

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλαριθρομυκίνη

- Φάρμακα που είναι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βαλσαμόχορτο (St John's wort))

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστά ή ύποπτα ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα:

- Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και ριφαπεντίνη
- Ετραβιρίνη
- Φλουκοναζόλη
- Ριτοναβίρη

Εάν πάσχετε από μειωμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε παράλληλα θεραπεία με ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη ενημερώστε το γιατρό σας γιατί μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της κλαριθρομυκίνης.

Επίδραση της κλαριθρομυκίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

- Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το CYP3A: τα ακόλουθα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων είναι γνωστά ή ύποπτα μεταβολισμού από το ίδιο ισοένζυμο CYP3A: αλπραζολάμη, αστεμιζόλη, καρβαμαζεπίνη, σιλισταζόλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, δισοπυραμίδη, παράγωγα εργοταμίνης, μεθυλπρεδνιζολόνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιρόλιμους, μιδαζολάμη, ομεπραζόλη, από του

στόματος αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κουετιαπίνη), 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.

- αντιαρρυθμικά
- ομεπραζόλη
- σιδεναφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη
- θεοφυλλίνη, καρβαμαζεπίνη
- τολτεροδίνη
- τριαζολοβενζοδιαζεπίνες (π.χ. αλπραζολάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη)
- κολχικίνη
- διγοξίνη
- ζιδοβουδίνη
- φαινυτοΐνη και βαλπροάτη
- αταζαβανίρη
- αναστολείς διαύλων ασβεστίου, που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη)
- itraconazoleτρακοναζόλη
- saquinavirσακουιναβίρη

Στους ενήλικες, σε περίπτωση που λαμβάνετε συγχρόνως με την κλαριθρομυκίνη φάρμακο που περιέχει ζιδοβουδίνη, θα πρέπει τα δύο αυτά φάρμακα να λαμβάνονται σε διαφορετικές ώρες.

Το Όνομα Προϊόντος με τροφή, ποτά και οιοπνευματώδη

Το Όνομα Προϊόντος λαμβάνεται ανεξάρτητα από την τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται η χρήση της κλαριθρομυκίνης κατά τη διάρκεια της κύησης χωρίς προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι των κινδύνων. Η ασφάλεια της κλαριθρομυκίνης κατά τον θηλασμό των νεογνών δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η κλαριθρομυκίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν νιώθετε ζαλάδες κατά τη θεραπεία με Όνομα Προϊόντος, χρειάζεται προσοχή γιατί μπορεί η ζάλη αυτή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Όνομα Προϊόντος

Πάντοτε να παίρνετε το Όνομα Προϊόντος αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία στα παιδιά *σ' όλες τις λοιμώξεις εκτός από τις μυκοβακτηριδιακές* είναι 7,5 mg/kg 2 φορές την ημέρα, με μέγιστη δόση 500 mg 2 φορές την ημέρα.

Ενδεικτικές συνήθεις δόσεις ανά kg βάρους σώματος για παιδιά άνω των 6 μηνών (δε χορηγείται κάτω των 6 μηνών):

| ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ | |
|--|---|
| Σύμφωνα με το Σωματικό Βάρος | |
| Βάρος* | 7,5 mg/ kg δύο φορές την ημέρα δοσολογία σε ml 250 mg/ 5ml |
| 8-11 kg | 1,25 ml |
| 12-19 kg | 2,5 ml |
| 20-29 kg | 3,75 ml |
| 30-40 kg | 5 ml |

***Παιδιά κάτω των 8 kg πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους ανά kg (περίπου 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα)**

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά). Η σύριγγα αυτή είναι κατάλληλη για

την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδετικό πώμα, στο πάνω μέρος της φιάλης. Οι διαβαθμίσεις που υπάρχουν στο σώμα της σύριγγας αντιστοιχούν στα απαιτούμενα ml εναιωρήματος ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού, όπως έχει καθορίσει ο γιατρός σας. Ως εκ τούτου, διαβάζετε απευθείας τις διαβαθμίσεις της δοσιμετρικής σύριγγας για την από του στόματος χορήγηση. Κάθε διαβάθμιση αντιστοιχεί σε μία μόνο δόση. Απαιτούνται δύο δόσεις την ημέρα. Η δοσιμετρική σύριγγα πρέπει να καθαρίζεται αμέσως μετά τη χρήση.

Η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 5 με 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα. Η θεραπεία στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 10 ημέρες. Το εναιώρημα μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά τα γεύματα ή μαζί με γάλα.

Δοσολογία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία

Η δοσολογία του εναιωρήματος Όνομα Προϊόντος μειώνεται στο ήμισυ με μέγιστη δόση μέχρι 250 mg ημερησίως ή 250 mg δύο φορές ημερησίως σε πιο σοβαρές λοιμώξεις και η χορήγησή του δεν πρέπει να παρατείνεται πέρα από 14 ημέρες. Συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Ακόμα και εάν η κατάσταση υγείας του παιδιού σας έχει βελτιωθεί ή αποκατασταθεί πριν το τέλος της θεραπείας, μη διακόψετε τη χορήγηση του Όνομα Προϊόντος. Συνεχίστε τη θεραπεία για όσες ημέρες σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

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 ημερήσια δοσολογία των 7,5 έως 15 mg/kg δύο φορές την ημέρα.

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

Ενδεικτικές δοσολογίες ανά kg βάρους σώματος:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ με μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις σύμφωνα με το σωματικό βάρος

| Βάρος* | Δόση σε ml που χορηγείται δύο φορές ημερησίως | |
|----------|--|------------------------------|
| | 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα | 15 mg/kg δύο φορές την ημέρα |
| 8-11 kg | 1,25 ml | 2,5 ml |
| 12-19 kg | 2,5 ml | 5 ml |
| 20-29 kg | 3,75 ml | 7,5 ml |
| 30-40 kg | 5 ml | 10 ml |

***Παιδιά κάτω των 8 kg πρέπει να λαμβάνουν τη δόση τους ανά kg (περίπου 7,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα)**

*Δοσιμετρική σύριγγα των 10 ml με διαβαθμίσεις σε ml (κυβικά εκατοστά). Η σύριγγα αυτή είναι κατάλληλη για την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και τοποθετείται μέσα στο συνδετικό πώμα, στο πάνω μέρος της φιάλης.

Παρασκευή του εναιωρήματος

Προσθέτουμε στην αρχή λίγο νερό στη φιάλη και ανακινούμε καλά. Στη συνέχεια, προσθέτουμε και άλλο νερό μέχρι την κόκκινη γραμμή.

Το εναιώρημα που σχηματίζεται περιέχει ευμεγέθεις κόκκους.

Η πυκνότητα της κλαριθρομυκίνης στο εναιώρημα που έχει ανασυσταθεί είναι 250 mg/5 ml. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Το έτοιμο εναιώρημα φυλάσσεται εκτός ψυγείου και χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών.

Η φιάλη πρέπει να ανακινείται καλά πριν από κάθε χρήση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Όνομα Προϊόντος από την κανονική

Εάν το παιδί σας πάρει κατά λάθος υπερβολικές ποσότητες παιδιατρικού εναιωρήματος Όνομα Προϊόντος, τότε είναι πιθανό να παρουσιάσει γαστρεντερικά ενοχλήματα και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το Κέντρο Δηλητηριάσεων, Τηλ. 210 7793 777,

Αθήνα. Μπορεί να χρειασθεί ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου που δεν έχει απορροφηθεί ή άλλη αντιμετώπιση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Όνομα Προϊόντος

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση βάσει του κανονικού προγράμματος που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Όνομα Προϊόντος μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και αυτές δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το παιδιατρικό εναιώρημα Όνομα Προϊόντος συνήθως είναι ασφαλές και δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνότερα είναι: Διάρροια, έμετοι, κοιλιακοί πόνοι, ναυτία και αλλοίωση της γεύσης.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες σε ένταση και είναι σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των μακρολιδικών αντιβιοτικών.

Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν εμφανίσετε σοβαρή δερματική αντίδραση: ερυθρό, φολιδωτό εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το δέρμα και φουσκάλες (εξανθηματική φλυκταίνωση). Η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν είναι γνωστή (δεν είναι δυνατή η εκτίμησή της με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν επίσης οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες:

- λοίμωξη, λοίμωξη του κόλπου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ερυσίπελας
- λευκοπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία
- αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα
- ανορεξία, μειωμένη όρεξη
- άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, ψυχωσική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, μη φυσιολογικά όνειρα, μανία
- κεφαλαλγία, διαταραχές της γεύσης, σπασμοί, ζάλη, υπνηλία, τρόμος, σπασμός, αγευσία, ανοσμία, δυσγευσία, παροσμία, παραισθησία
- κώφωση, ίλιγγος, εμβοές, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
- κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αίσθημα παλμών, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή
- αιμορραγία
- διάρροια, έμετος, δυσπεψία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, γαστρίτιδα, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ερυγή, μετεωρισμός, οξεία παγκρεατίτιδα, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, αποχρωματισμός της γλώσσας, αποχρωματισμός των οδόντων
- δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος χολοστατικός
- υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), ακμή, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση, εξάνθημα
- μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία, ραβδομυόλυση, μυοπάθεια
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα διάμεση
- πυρεξία, εξασθένιση
- διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, χρώμα ούρων μη φυσιολογικό

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία για τοξικότητα της κολχικίνης όταν συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη, ειδικά σε ηλικιωμένους και/ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ορισμένες από τις οποίες με θανατηφόρο έκβαση. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και κλαριθρομυκίνης είναι απαραίτητη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα τοξικότητας από κολχικίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Οι ασθενείς με λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια που λαμβάνουν δόσεις Όνομα Προϊόντος, για μεγάλη διάρκεια, πρέπει να υποβάλλονται σε στενή ιατρική παρακολούθηση τόσο κλινική όσο και εργαστηριακή. Σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Όνομα Προϊόντος

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν. Το έτοιμο εναιώρημα φυλάσσεται εκτός ψυγείου και χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών.

Να μη χρησιμοποιείτε το αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Όνομα Προϊόντος

- Η δραστική ουσία είναι κλαριθρομυκίνη
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι

Εμφάνιση του Όνομα Προϊόντος και περιεχόμενα της συσκευασίας

Συσκευασία

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει 87944 / 20-11-2013 Εγκύκλιος ΕΟΦ.

Αποδέκτης:

ΕΤ. : BGP ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ Δ.Τ. BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
ΑΓ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63
174 56, ΑΛΙΜΟΣ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ / ΕΟΦ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΟΥ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων